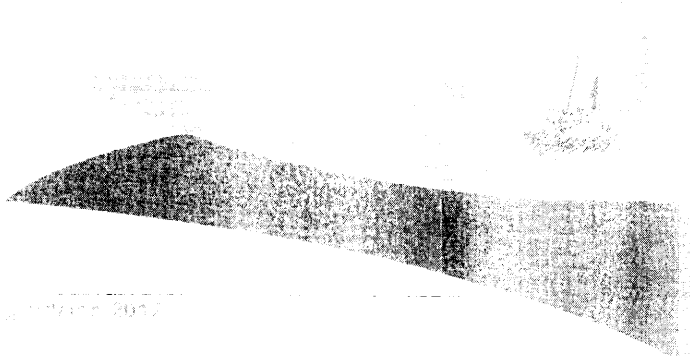


**HTA**  
consulting

## ANALIZA KLINICZNA

### NATALIZUMAB (TYSABRI) W TERAPII RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 1.00



[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

# SPIS TREŚCI

<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Wstęp .....</b>	<b>16</b>
1.1.    Cel analizy klinicznej .....	16
1.2.    Definicja problemu decyzyjnego.....	16
<b>2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>18</b>
2.1.    Definicja.....	18
2.2.    Epidemiologia .....	18
2.3.    Etiopatogeneza .....	19
2.4.    Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby .....	20
2.5.    Kryteria rozpoznania .....	22
2.6.    Leczenie .....	24
2.7.    Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów.....	26
2.8.    Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia .....	28
2.8.1.    Etiologia i objawy kliniczne .....	28
2.8.2.    Diagnostyka .....	29
2.8.3.    Leczenie i czynniki rokownicze .....	30
<b>3. Charakterystyka interwencji i komparatorów .....</b>	<b>31</b>
3.1.    Natalizumab (Tysabri®).....	31
3.2.    Interferony beta .....	32
3.2.1.    Interferony beta 1a (Avonex®, Rebif®).....	32
3.2.2.    Interferon beta 1b (Betaferon®, Extavia®).....	34
3.3.    Octan glatirameru (Copaxone®) .....	36
3.4.    Fingolimod (Gilenya®).....	37
<b>4. Metodyka analizy klinicznej.....</b>	<b>39</b>
4.1.    Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	39
4.2.    Kryteria włączenia i wykluczenia .....	39
4.2.1.    Kryteria włączenia badań do analizy .....	39
4.2.2.    Kryteria wykluczenia badań z analizy .....	41
4.2.3.    Wyszukiwanie badań klinicznych .....	41
4.2.4.    Strategia wyszukiwania .....	42
4.2.5.    Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej.....	43

4.2.6.	Selekcja badań klinicznych .....	44
4.2.7.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	44
4.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	45
4.4.	Analiza statystyczna wyników .....	45
4.4.1.	Porównanie bezpośrednie .....	45
4.4.2.	Porównanie pośrednie .....	45
4.5.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych .....	47
4.6.	Ocena siły dowodów naukowych .....	47
<b>5.</b>	<b>Wyszukiwanie badań klinicznych .....</b>	<b>48</b>
5.1.	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej.....	48
5.2.	Charakterystyka badań klinicznych.....	50
5.2.1.	NAT vs PLC .....	50
5.2.2.	IFNB vs PLC .....	52
5.2.3.	GA vs PLC .....	53
5.2.4.	IFNB vs GA .....	54
5.2.5.	FNG vs PLC .....	56
5.2.6.	FNG vs IFNB.....	57
5.3.	Ocena homogeniczności badań .....	58
5.3.1.	Metodyka .....	59
5.3.2.	Populacja .....	61
5.3.3.	Komparatory .....	62
5.3.4.	Punkty końcowe.....	65
5.3.5.	Podsumowanie .....	68
<b>6.</b>	<b>Analiza kliniczna dla porównania bezpośredniego natalizumabu z placebo .....</b>	<b>69</b>
6.1.	Populacja ogólna .....	69
6.1.1.	Choroba nieaktywna .....	69
6.1.2.	Rzuty choroby.....	71
6.1.3.	Przebieg choroby wg EDSS.....	73
6.1.4.	Zmiany w obrazie MRI .....	74
6.1.5.	Jakość życia.....	78
6.1.6.	Utrata z badania.....	80
6.1.7.	Zgony .....	80
6.1.8.	Bezpieczeństwo .....	81
6.2.	Populacja RES .....	82
6.2.1.	Choroba nieaktywna .....	82
6.2.2.	Rzuty choroby .....	83



6.2.3.	Przebieg choroby wg EDSS.....	84
6.2.4.	Zmiany w obrazie MRI .....	84
6.2.5.	Jakość życia.....	85
6.3.	Populacja SOT .....	86
6.3.1.	Rzuty choroby.....	86
6.3.2.	Przebieg choroby wg EDSS.....	87
6.3.3.	Zmiany w obrazie MRI .....	88
6.3.4.	Jakość życia.....	92
6.3.5.	Utrata z badania.....	94
6.3.6.	Zgony.....	94
6.3.7.	Bezpieczeństwo .....	94
6.4.	Podsumowanie.....	96
<b>7.</b>	<b>Analiza kliniczna dla porównania natalizumabu z aktywnymi komparatorami.....</b>	<b>98</b>
7.1.	Porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami w populacji ogólnej .....	98
7.1.1.	Porównania bezpośrednie leków vs placebo .....	98
7.1.2.	Porównanie pośrednie metodą MTC.....	108
7.2.	Porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami w populacji docelowej.....	114
7.2.1.	Populacja RFS.....	114
7.2.2.	Populacja SOT.....	115
7.2.3.	Podsumowanie .....	118
7.3.	Wpływ stosowania się do zaleceń terapeutycznych na efektywność kliniczną terapii.....	118
7.4.	Podsumowanie.....	119
<b>8.</b>	<b>Analiza rzeczywistej efektywności klinicznej natalizumabu .....</b>	<b>121</b>
8.1.	Roczna częstość rzutów.....	121
8.2.	Przebieg choroby wg EDSS .....	123
8.3.	Choroba nieaktywna.....	124
8.4.	Podsumowanie.....	125
<b>9.</b>	<b>Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>126</b>
9.1.	Natalizumab.....	126
9.1.1.	Postępująca wielogniskowa encefalopatia.....	126
9.1.2.	Inne działania niepożądane .....	133
9.2.	Fingolimod.....	135
9.2.1.	Zaburzenia sercowo-naczyniowe.....	135
9.2.2.	Inne działania niepożądane .....	137
9.3.	Interferony beta .....	138
9.3.1.	Objawy grypopodobne .....	138

9.3.2.	Reakcje i infekcje w miejscu wstrzyknięcia .....	139
9.3.3.	Depresja, myśli samobójcze i samobójstwa .....	140
9.3.4.	Inne działania niepożądane .....	141
9.4.	Octan glatirameru .....	143
9.4.1.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia .....	143
9.4.2.	Nagłe reakcje po podaniu leku .....	144
9.4.3.	Inne działania niepożądane .....	144
<b>10.</b>	<b>Opracowania wtórne .....</b>	<b>145</b>
<b>11.</b>	<b>Wnioski końcowe .....</b>	<b>153</b>
<b>12.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>156</b>
<b>13.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>158</b>
<b>14.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>165</b>
<b>15.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>175</b>
<b>16.</b>	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>178</b>
<b>17.</b>	<b>Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012</b>	
r.	.....	179

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAN</b>	Amerykańska Akademia Neurologii ( <i>American Academy of Neurology</i> )
<b>AEs</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine aminotransferase</i> )
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginowa ( <i>Aspartate transaminase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół ( <i>Clinically isolated syndrome</i> )
<b>CUN</b>	Centrainy Układ Nerwowy
<b>ECTRIMS</b>	Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozsianego ( <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkiego ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>EFNS</b>	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych ( <i>European Federation of Neurological Societies</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMSP</b>	Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego ( <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> )
<b>FAMS</b>	Ocena Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym ( <i>Functional Assessment of Multiple Sclerosis</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FNG</b>	Fingolimod
<b>FSS</b>	Skala Ciężkości Zmęczenia

*(Fatigue Severity Scale)*

<b>G / GRADE</b>	Skala Oceny Dowodów Naukowych <i>(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</i>
<b>GA</b>	Octan glatirameru <i>(Glatiramer acetate)</i>
<b>GGT</b>	Gamma-glutamylotranspeptydaza <i>(Gamma-glutamyltransferase)</i>
<b>Gd</b>	Gadolin
<b>HR</b>	Hazard względny <i>(Hazard ratio)</i>
<b>IFNB</b>	Interferon beta
<b>IRIS</b>	Zespół Rekonstrukcji Immunologicznej <i>(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Intention To Treat Analysis)</i>
<b>JCV</b>	Poliomawirus JC
<b>LMPCh</b>	Leki / leczenie modyfikujące przebieg choroby
<b>MCS</b>	Ogólne funkcjonowanie psychiczne <i>(Mental Component Summary)</i>
<b>MD</b>	Różnica średnich <i>(Mean difference)</i>
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Modified Intention to Treat Analysis)</i>
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków <i>(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)</i>
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny <i>(Magnetic Resonance Imaging)</i>
<b>MSFC</b>	Złożona Skala Stanu Sprawności w Stwardnieniu Rozsianym <i>(Multiple Sclerosis Functional Composite)</i>
<b>MSIS-29</b>	Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych <i>(Multiple Sclerosis Impact Scale 29)</i>
<b>MTX</b>	Mitoksantron
<b>N</b>	Niska ocena w skali GRADE

- n/N** Liczba pacjentów ze zdarzeniem / liczba pacjentów w grupie
- NAT** Natalizumab
- ND** Nie dotyczy
- NICE** Brytyjska Agencja HTA  
(*National Institute for Health and Clinical Excellence*)
- NMSS** Narodowe Towarzystwo ds. Stwardnienia Rozsianego  
(*National Multiple Sclerosis Society*)
- NNH** Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI)  
(*Number Needed to Harm*)
- NNT** Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (1/ARR)  
(*Number Needed to Treat*)
- NS** Wynik nieistotny statystycznie
- OI** Okres interwencji
- OR** Iloraz szans  
(*Odds ratio*)
- p** Prawdopodobieństwo  
(*Probability*)
- PCS** Ogólne funkcjonowanie fizyczne  
(*Physical Component Summary*)
- PK** Punkt końcowy
- PLC** Placebo
- PML** Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia  
(*Progressive multifocal leukoencephalopathy*)
- PP** Analiza zgodna z protokołem badania  
(*Per Protocol Analysis*)
- PPSM** Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego  
(*Primary Progressive SM*)
- RCT** Randomizowane badania kontrolowane  
(*Randomized Controlled Trial*)
- RD** Różnica ryzyka  
(*Risk difference*)



<b>RES</b>	Szybko postępująca postać SM ( <i>Rapidly evolving SM</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RRSM</b>	Postać rzutowo remisyjna stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-Remitting SM</i> )
<b>SAEs</b>	Ciężkie działania niepożądane ( <i>Serious adverse events</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SF-36 (MOS – SF-36)</b>	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia ( <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i> )
<b>SM</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>łac. Sclerosis Multiplex</i> )
<b>SOT</b>	Populacja nie odpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby ( <i>Suboptimal therapy group</i> )
<b>SPSM</b>	Postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego ( <i>Secondary Progressive SM</i> )
<b>Ś</b>	Średnia ocena w skali GRADE
<b>TH</b>	Test heterogeniczności
<b>TGA</b>	Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków ( <i>Therapeutic Goods Administration</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organisation</i> )
<b>W</b>	Wysoka ocena w skali GRADE
<b>VAS</b>	Wizualna Skala Analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## STRESZCZENIE

<b>Cel analizy</b>	Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) oraz porównanie jego efektywności klinicznej z innymi, dostępnymi w Polsce, lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh).
<b>Metodyka</b>	Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration, Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymogów dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Kryteria włączenia do analizy spełniały badania przeprowadzone na populacji RRSM, porównujące wybrane opcje terapeutyczne pomiędzy sobą lub z placebo. Porównanie natalizumabu (NAT) z pozostałymi lekami przeprowadzono metodą MTC ( <i>Mixed Treatment Comparison</i> ) w 2-letnim horyzoncie czasowym.
<b>Charakterystyka badań</b>	<p>W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie <b>6 986</b> publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano <b>499</b> publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło <b>16</b> badań opisanych w 100 publikacjach, w tym: <u>NAT vs PLC</u>: <b>2</b> badania RCT (jedno w monoterapii, drugie w terapii dodanej do IFNB), <u>IFNB vs PLC</u>: <b>6</b> badań RCT, <u>GA vs PLC</u>: <b>3</b> badania RCT, <u>IFNB vs GA</u>: <b>3</b> badania RCT oraz dla <u>FNG</u> <b>2</b> badania RCT, w tym jedno dla <u>FNG vs PLC</u> oraz jedno dla <u>FNG vs IFNB</u>.</p> <p>Większość odnalezionych badań charakteryzowała się dobrą lub bardzo dobrą jakością metodologiczną (4–5/5 pkt. w skali Jadad). Większość opisana została jako zaślepienie próby kliniczne, nie wszędzie jednak podano pełny opis metody zaślepienia. W większości prac przedstawiono prawidłowy opis metody randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji. We wszystkich pracach populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RRSM. W badaniu AFFIRM, dotyczącym porównania NAT vs PLC, wydzielono retrospektywnie (<i>post hoc</i>) populację z szybko postępującą chorobą (RES), natomiast w badaniu SENTINEL, populację stanowili pacjenci otrzymujący NAT w terapii dodanej do IFNB w II linii leczenia (SOT). W badaniu AFFIRM niezależnie od przydziału do grup wszyscy pacjenci podlegali standardowemu postępowaniu w przypadku wystąpienia rzutu SM, które polegało na podawaniu metyloprednizolonu, dlatego należy przyjąć, że grupa placebo otrzymywała <i>de facto</i> terapię standardową (<i>best supportive care</i>, BSC).</p> <p>W większości prac dotyczących komparatorów uczestniczyli pacjenci, uprzednio nieleczeni (LMPCh), jedynie w badaniach dla FNG populacja była mieszana, przy czym retrospektywnie wyodrębnione zostały populacje odpowiadające wskazaniom rejestracyjnym fingolimodu, tj. pacjenci z szybko postępującą postacią choroby (populacja</p>

RIS) oraz pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh (SOT). Dla pozostałych komparatorów dane takie były niedostępne.

Oceniane interwencje podawano przez okres od 3 do 60 mies., przy czym dla większości punktów końcowych dostępne są dane po 12 i 24 miesiącach.

#### Wyniki NAT vs PLC

Wyniki analizy skuteczności dla 2 letniego horyzontu czasowego wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC obserwowaną w **populacji ogólnej**, a także w subpopulacjach **RES** oraz **SOT** (terapia skojarzona z IFNB) odnośnie:

- zmniejszenia **częstości wystąpienia rzutów SM** ogółem (MD = -0,50 [-0,64; -0,36]; MD<sub>RES</sub> = -1,18 [-1,88; -0,48]; MD<sub>SOT</sub> = -0,41 [-0,51; -0,31]),
- zmniejszenia **częstości rzutów wymagających sterydów** (MD = -0,30 [-0,39; -0,21]; MD<sub>RES</sub> = -0,61 [-0,97; -0,25]; MD<sub>SOT</sub> = -0,35 [-0,42; -0,28]),
- zwiększenia odsetka pacjentów **wolnych od rzutów SM** (OR = 3,04 [2,29; 4,03]; OR<sub>RES</sub> = 7,21 [3,62; 14,38]; OR<sub>SOT</sub> = 2,63 [2,07; 3,32]),
- redukcji szansy wystąpienia **utrwalonej progresji SM** (OR = 0,51 [0,37; 0,70]; OR<sub>RES</sub> = 0,40 [0,19; 0,81]).
- zwiększenia szansy **utrwalonej poprawy SM** (OR = 1,87 [1,23; 2,85]; OR<sub>RES</sub> = 3,22 [1,47; 7,06]).

Stosowanie NAT zamiast PLC we wszystkich ocenianych populacjach wiąże się również z istotną statystycznie redukcją wystąpienia nowych i/lub powiększających się zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI oraz **poprawą jakości życia** mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36 i VAS. Kliniczna i radiologiczna poprawa przebiegu SM manifestowała się znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów osiągających **całkowity zanik objawów choroby aktywnej** w grupie NAT w porównaniu z grupą PLC. Nie wykazano różnic pomiędzy NAT a PLC odnośnie utraty z badania ogółem, a także z powodu wystąpienia działań niepożądanych (AEs) oraz szansy wystąpienia ciężkich AEs. Jednocześnie szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazała, że monoterapia NAT zwiększała częstość występowania: zmęczenia, reakcji alergicznych, reakcji uogólnionych po podaniu leku, dreszczy, infekcji pochwy oraz infekcji skóry.

#### NAT vs LMPCh

W porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej wykazano, że całkowita roczna częstość rzutów SM była znamienne statystycznie niższa u pacjentów stosujących NAT niż u chorych otrzymujących FNG (MD = -0,28 [-0,42; -0,14]). NAT porównaniu z IFNB i GA w sposób istotny statystycznie zwiększał odsetek pacjentów wolnych od rzutów (OR = 1,54 [1,05; 2,28]; OR = 1,59 [1,06; 2,39]), a jednocześnie zmniejszał odsetek chorych doświadczających 2 i ≥ 3 rzutów SM, co pośrednio wskazuje również na przewagę NAT nad IFNB i GA w zakresie redukcji częstości rzutów choroby. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do odsetka pacjentów z utrwaloną progresją SM, przy czym nasilenie przebiegu SM wyrażone całkowitą średnią zmianą wyniku w skali EDSS było istotnie statystycznie niższe u pacjentów stosujących NAT niż u pacjentów leczonych FNG, i nie różniło się znamienne statystycznie od terapii IFNB i GA. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny, jak również z powodu AEs.



Dostępne dane z badań obserwacyjnych oraz analiz retrospektywnych (*post hoc*) wskazują, że wzajemne zależności pomiędzy efektywnością NAT i komparatorów obserwowane w porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej, będą również występować w populacjach SOT i RES.

#### Efektywność rzeczywista

#### Skuteczność

Dane uzyskane w warunkach praktyki klinicznej potwierdzają, że rzeczywista skuteczność NAT nie odbiega od tej obserwowanej w fazie badań eksperymentalnych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Jednym z najistotniejszych powikłań związanych z terapią NAT jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML). Do chwili obecnej zidentyfikowano 3 główne czynniki ryzyka mające bezpośredni wpływ na rozwój PML, tj. dłuższy czas trwania terapii NAT, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych oraz obecność przeciwciał JCV. Częstość występowania PML w pierwszych 12 mies. terapii jest niewielka i wynosi 0,04 na 1000 osób, natomiast wzrasta po 2 latach terapii, osiągając wartość 1,99 na 1000 u osób leczonych przez okres 37–48 mies. [REDACTED]

[REDACTED] Najwyższe ryzyko PML występuje w grupie leczonej NAT dłużej niż 24 mies., z potwierdzoną obecnością wirusa JC, którzy uprzednio stosowali terapię immunosupresyjną (11,10 na 1000 osób). Nie stwierdzono natomiast przypadku PML w grupie chorych z ujemnym wynikiem na obecność wirusa JCV ( $\leq 0,09$  na 1000 osób).

W celu zidentyfikowania osób narażonych na kontakt z wirusem JC, a przez to zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML, firmy Biogen Idec i Elan opracowały dwustopniowy immunoenzymatyczny test diagnostyczny (STRATIFY JCV™), przeznaczony do wykrywania przeciwciał przeciwko JCV, występujących w surowicy lub w osoczu. Ponadto producent leku Tysabri zaprojektował i wdrożył plany zarządzania ryzykiem (TYGRIS, TOP, TOUCH, STRATA, TPER), obejmujące nie tylko nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ale również metody ograniczające ryzyko, a także podjął działania umożliwiające wyjaśnienie, poznanie i scharakteryzowanie niewyjaśnionych kwestii bezpieczeństwa.

Ciężkie działania niepożądane nie należały do zjawisk [REDACTED]

[REDACTED] w badaniach randomizowanych AFFIRM i SENTINEL występowały one u odpowiednio 19% i 18% pacjentów. Wśród innych działań niepożądanych raportowanych w trakcie trwania terapii NAT należy wymienić: inne niż PML infekcje oportunistyczne, reakcje alergiczne i reakcje nadwrażliwości, nowotwory, zaburzenia hematologiczne i hepatologiczne. Zaobserwowane dane dotyczące profilu bezpieczeństwa na podstawie badań

długookresowych są spójne z danymi raportowanymi w badaniach klinicznych i nie zmieniają poznanego dotychczas profilu bezpieczeństwa natalizumabu.

Pomimo że **fingolimod** jest stosunkowo nowym lekiem, a wszystkie dane dotyczące profilu bezpieczeństwa tego leku pochodzą z krótkiego okresu obserwacji w fazie postmarketingowej, pojawiły się już pierwsze alerty dotyczące bezpieczeństwa terapii. Jednym z najpoważniejszych powikłań związanych z terapią FNG są zdarzenia sercowo-naczyniowe, manifestujące się jako przejściowa bradykardia, której następstwem może być blok przedsionkowo-komorowy. Od momentu autoryzacji FNG (marzec 2011 r.) odnotowano 15 zgonów związanych z przyjmowaniem FNG, przy czym dane dla 11 zgonów wskazują, że 3 przypadki związane były z atakiem serca, jeden z zaburzeniami rytmu serca, natomiast nieznaną są okoliczności wystąpienia pozostałych 7 zgonów. W związku z raportowanymi zdarzeniami agencja ds. leków wydała odpowiednie ostrzeżenia oraz zalecenia URPLWiPB zalecił bardziej restrykcyjne kryteria selekcji pacjentów oraz obserwację po podaniu pierwszej dawki leku. Ponadto przeciwwskazaniami do stosowania FNG są: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy, blok przedsionkowo-komorowy typu II i III, zespół chorego węzła zatokowego, wyjściowy odstęp QT  $\geq$  500 ms oraz stosowanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia i III. Wśród innych SAEs wymienia się: obrzęk płamki żółtej, zaburzenia związane z układem oddechowym, infekcje, zaburzenia czynności wątroby, nowotwory, a także zaburzenia hematologiczne.

W przypadku stosowania **interferonów beta** oraz **octanu glatirameru** do najczęstszych działań niepożądanych, zwiększających w skłonność pacjentów do przerwania terapii, należą reakcje w miejscu podania leku. Dodatkowo po zastosowaniu IFNB bardzo często obserwuje się również objawy grypopodobne, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (hematologiczne oraz hepatologiczne) oraz depresję, która może przyczyniać się również do wystąpienia myśli i prób samobójczych. W trakcie terapii GA obserwuje się natomiast nagłe uogólnione reakcje po podaniu leku, które objawiają się: uderzeniami gorąca, palpitacjami, bólem lub uczuciem napięcia w klatce piersiowej, skurczami gardła, niepokojem, dusznością, a także pokrzywką i rozszerzeniem naczyń krwionośnych.

#### **Wnioski końcowe**

NAT należy do leków o udowodnionej skuteczności w terapii RRSM. Prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. Zmniejsza roczną częstość rzutów, zwiększa odsetek pacjentów wolnych od utrwalonej progresji SM, a także redukuje liczbę i objętość ognisk demielizacyjnych. Ponadto stosowanie NAT związane było ze zwiększeniem szansy przeżycia bez klinicznych oraz radiologicznych oznak choroby aktywnej, redukcją hospitalizacji związanych z SM oraz poprawą jakości życia zarówno w aspekcie fizycznym, jak również psychicznym.

W porównaniu z aktywnymi komparatorami NAT cechuje się najlepszym profilem skuteczności wyrażonym redukcją częstości rzutów SM, a ponadto posiada potwierdzony wpływ na zwiększenie odsetka pacjentów bez klinicznych i radiologicznych oznak choroby aktywnej. Jednocześnie na podstawie danych z badań eksperymentalnych nie wykazano

różnic pomiędzy NAT a komparatorami w zakresie utraty z badania lub wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa, obejmująca zarówno wyniki badań eksperymentalnych, jak również obserwacje w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazała, że dla każdego leku istnieją odmienne aspekty wpływające na bezpieczeństwo terapii. W przypadku NAT jest to ryzyko wystąpienia PML, dla FNG – ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, a dla IFNB – objawy grypopodobne oraz depresja. W przypadku GA wymieniane są natychmiastowe reakcje ogólnoustrojowe. Dwa ostatnie, czyli IFNB oraz GA, niezwykle często powodują również szereg powikłań skórnych w miejscu wstrzyknięcia.

Przy ocenie bezpieczeństwa należy mieć na względzie, że w profil bezpieczeństwa NAT, IFNB oraz GA został stosunkowo dobrze poznany, nie tylko w badaniach eksperymentalnych, ale również w trakcie wieloletniej obserwacji w ramach codziennej praktyki klinicznej, co pozwala na lepsze zarządzanie ryzykiem działań niepożądanych. Z kolei FNG jest nowym lekiem, którego profil bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej będzie dopiero przedmiotem oceny.

## 1. WSTĘP

### 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) oraz porównanie jego efektywności klinicznej z innymi, dostępnymi w Polsce, lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymogów raportów HTA. [1, 2]

### 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

#### Populacja

Populację docelową stanowią **dorosli** pacjenci z **RRSM** o wysokiej aktywności, w tym podgrupa:

- **RES**: wcześniej nieleczona, o wysokim stopniu aktywności szybko postępującego SM,
- **SOT**: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh.

Z uwagi na ograniczoną jakość i ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność natalizumabu w populacjach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi, w analizie uwzględniono również wyniki dotyczące pacjentów z RRSM, bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia (**populacja ogólna**).

#### Interwencja

- natalizumab (**NAT**) w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym: 300 mg w infuzji dożylniej raz na 4 tygodnie.

#### Komparatory

- najlepsza dostępna terapia objawowa (BSC), która w badaniach klinicznych odpowiada grupie placebo w III linii leczenia,
- interferony beta (**IFNB**) w I linii leczenia w populacji RES:
  - IFNB-1a: 30 µg domięśniowo raz w tygodniu lub 44 µg podskórnie trzy razy w tygodniu,

- IFNB-1b: 250 µg podskórnie co drugi dzień,
- octan glatirameru (**GA**) w II linii leczenia w populacji SOT: 20 mg podskórnie raz na dobę,
- fingolimod (**FNG**) w I linii w populacji RES oraz w II i III linii w populacji SOT: 0,5 mg doustnie raz na dobę.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD). [3]

### Punkty końcowe

- **Aktywność** kliniczna i/lub radiologiczna **SM**,
- **Rzuty SM** oceniane w odniesieniu do:
  - rocznej częstości rzutów SM,
  - odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM,
  - odsetka pacjentów z rzutami SM, w tym poważnymi, ciężkimi bądź wymagającymi podania sterydów,
- **Przebieg choroby** wg EDSS oceniany w odniesieniu do:
  - progresji SM, w tym również utrwalonej,
  - poprawy przebiegu SM, w tym również utrwalonej,
  - średniej zmiany wyniku EDSS,
- **Zmiany w obrazie MRI**, oceniane w odniesieniu do zmian demielinizacyjnych.
  - widocznych po wzmocnieniu gadolinem,
  - widocznych w obrazach T2-zależnych,
  - widocznych w obrazach T1-zależnych,
- **Jakość życia** oceniana za pomocą dowolnej skali/kwestionariusza.
- **Utrata z badania** (ogółem, z powodu AEs),
- **Bezpieczeństwo** (AEs, SAEs, szczególne bezpieczeństwo).

## 1. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozszanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym. [4]

Demielinizacja jest patologicznym procesem polegającym na uszkodzeniu i rozpadzie osłonek mielinowych włókien nerwowych, powodujących powstawanie w centralnym systemie nerwowym zmian ogniskowych nazywanych plakami. Może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Demielinizacja pierwotna, o nieustalonym jednoznacznie patomechanizmie, nie powoduje zmian w samej komórce nerwowej, natomiast upośledza funkcję przewodzenia impulsów nerwowych, co w rezultacie powoduje powstanie objawów ubytkowych. Natomiast demielinizacja wtórna, wynikająca z działania na tkankę nerwową czynników toksycznych, niedokrwienia lub zapalenia, prowadzi zarówno do uszkodzenia osłonki mielinowej, jak i całego neuronu oraz powstania odczynu zapalnego w tkance otaczającej. [4]

### 2.2. Epidemiologia

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przyczyną nieurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby przypada na 29. rok życia. Statystyki opublikowane przez WHO w 2008 roku wskazują, że na świecie choruje około 1,3 mln osób, z czego ok. 630 tys. przypadków w Europie. Ocenia się, że w skali globalnej na SM choruje 30 osób na 100 000 mieszkańców, a najwyższą chorobowością cechuje się właśnie Europa (80 na 100 000 osób). Polska pod względem chorobowości znajduje się w pierwszej dziesiątce przebadanych w 2008 roku przez WHO krajów świata, ze współczynnikiem chorobowości 120 na 100 000 osób. Globalnie szacuje się, że zachorowalność na SM wynosi 2,5 na 100 000 osób na rok i stale wzrasta. Największa zachorowalność dotyczy regionów Europy (3,8/100 000 osób na rok). [5, 6] Dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,43/100 tys. ludności do 4,40/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 500–1700 nowych zachorowań rocznie. [7]

W latach 2008–2009 przeprowadzono w Polsce przekrojowe badanie pilotażowe, w którym analizie poddano wybrane aspekty epidemiologiczne SM. Przebadaną próbę stanowiło łącznie 3881 pacjentów w średnim wieku 40,7 (SD = 11,1) roku, w tym 2494 kobiet (70%) oraz 1030 mężczyzn (30%). Wyniki badania wskazują, że największe ogniska epidemiczne występują w Polsce w województwach lubelskim, wielkopolskim oraz zachodniopomorskim. Średni czas trwania

choroby wynosił 10,2 (SD = 8,8) roku, a od pierwszych objawów do pełnego rozpoznania miało średnio 2,6 roku. [8]

Analogicznie do większości chorób autoimmunologicznych, SM częściej dotyczy kobiet. Ocenia się, iż kobiety mają dwu- do trzykrotnie większą szansę rozwinięcia choroby niż mężczyźni. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia (ok. 70% chorych), ze szczytem zachorowalności przypadającym na 30 r.ż. [4, 5, 9] Mogą się również zdarzać zachorowania wśród dzieci i młodzieży, a także osób w wieku podeszłym, jednakże zachorowania przed ukończeniem 10. i powyżej 60. roku życia obserwuje się bardzo rzadko. [4, 9]

Według danych epidemiologicznych chorobowość związana z SM charakteryzuje się również nierównomiernym rozkładem w zależności od rasy oraz lokalizacji geograficznej – dominuje rasa kaukaska, a częstość występowania choroby wzrasta wraz z odległością od równika. Stwierdza się ponadto ogniska epidemiczne zachorowań na SM, tj. obszary, na których współczynnik chorobowości wynosi kilkukrotnie więcej niż na terenach przyległych. [5, 9]

### 2.3. Etiopatogeneza

Rozwój procesu chorobowego wydaje się być związany z różnymi czynnikami. O podłożu genetycznym pozwalają wnioskować badania wykazujące na zwiększone ryzyko zachorowania w przypadku posiadania w rodzinie chorego na SM. Na udział czynnika infekcyjnego wskazują prace łączące SM z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Istotną rolę wydają się również odgrywać czynniki środowiskowe – zarówno geograficzne, jak również poziom witaminy D i palenie papierosów. [9]

Chociaż etiopatogeneza SM nie jest do końca poznana, nie ma wątpliwości, iż podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces demielinizacji zapoczątkowany zostaje przez nieokreślony czynnik etiologiczny, prowadzący do rozwinięcia się odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym tkankom oraz uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych aksonów. Najpopularniejsza dotychczas koncepcja autoimmunologiczna mówi, iż za zmiany w obrębie CUN odpowiedzialna jest autoreaktywność układu immunologicznego, skierowana przeciwko elementom CUN: mielinie i produkującym ją oligodendrocytom, a nawet samym komórkom układu nerwowego – aksonom. Uważa się, że za zniszczenia w obrębie substancji białej mózgu i rdzenia kręgowego odpowiedzialna jest T-zależna odpowiedź immunologiczna, skierowana przeciwko własnym antygenom osłonki mielinowej. Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego i, w konsekwencji, jej zniszczenia (demyelinizacji), a także bliznowacenia tkanki gleju, uszkodzenia lub przerwania ciągłości aksonów i neurodegeneracji. Obecność blizn jest charakterystyczna dla SM – ich fizjologiczna rola polega na odizolowaniu uszkodzonego regionu, jednak równocześnie znacznie utrudnia procesy naprawcze. W obrębie substancji szarej za zniszczenia odpowiada prawdopodobnie humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B. Wydaje się jednak, iż wobec złożonego obrazu klinicznego choroby procesy autoimmunologiczne są istotnym, ale

nie jedynym mechanizmem rozwoju choroby, a ich największy udział wiąże się z postacią rzutowo-remisyjną SM. [9, 10]

## 2.4. Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby

Choroba po raz pierwszy została opisana przez Charcota w XIX wieku i już wówczas podkreślano jej najbardziej typową cechę – remisyjno-rzutowy charakter objawów klinicznych. Do dnia dzisiejszego to spostrzeżenie jest aktualne, mimo iż wiedza dotycząca choroby znacznie się rozwinęła.

Najbardziej charakterystyczną cechą SM jest lokalizacyjne i czasowe rozszanie objawów, będące wynikiem uszkodzenia różnych obszarów CUN w różnym czasie. Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i z różnym nasileniem. Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się zaburzenia czucia w obrębie kończyn (są to pierwsze objawy SM u ok. 30% chorych), objawy piramidowe (zaburzenia równowagi i chodu), a także zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku w jednym oku czy podwójne widzenie. Objawem charakterystycznym, mogącym być pierwszym sygnałem choroby, ale występującym we wszystkich jej fazach, jest patologiczne zmęczenie. [4] Nasilenie objawu już istniejącego lub wystąpienie nowego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden punkt w skali EDSS, nazywane jest rzutem choroby. [4]

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają również objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), zaburzenia artykulacji (mowa skandowana), zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również upośledzenie funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja). [4]

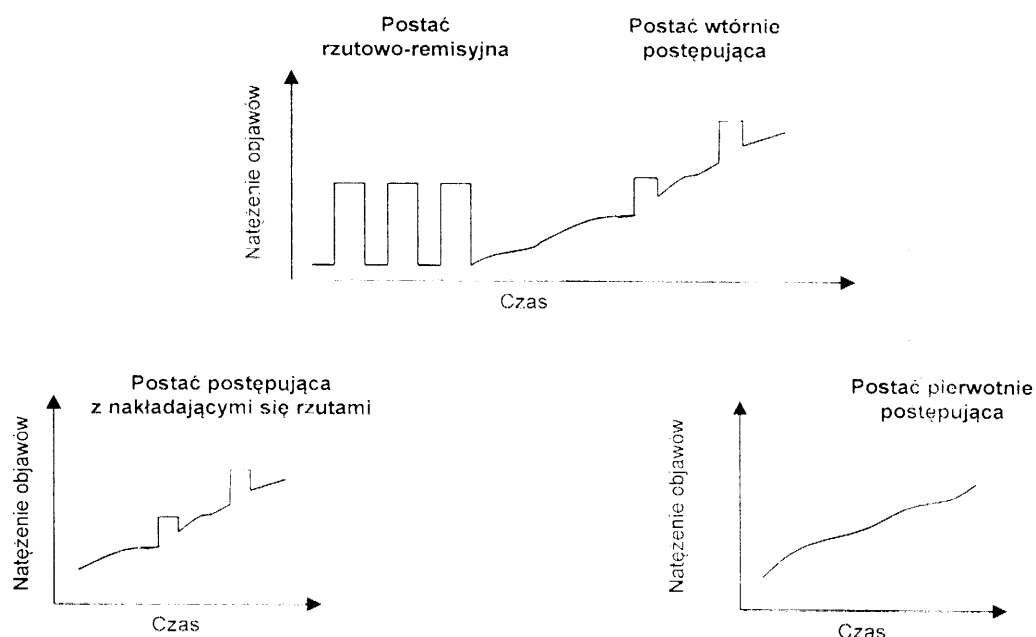
Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (*Relapsing-Remitting SM*, RRSM)
- pierwotnie postępującą (*Primary Progressive SM*, PPSM)
- wtórnie postępującą (*Secondary Progressive SM*, SPSM), rozwijającą się w przebiegu RRSM,
- postępującą z nakładającymi się rzutami (Rysunek 1). [4]

Najczęściej SM ma charakter rzutowo-remisyjny. Dane epidemiologiczne z roku 2008 wskazują, że w Polsce ta postać choroby diagnozowana jest u ok. 71% wszystkich chorujących na stwardnienie rozsiane. Pozostałe typy SM występują rzadziej, stanowiąc odpowiednio w przypadku PPSM 8,4% diagnozowanych przypadków, a w przypadku SPSM 16,8%.



Rysunek 1.  
Graficzne przedstawienie przebiegu choroby w różnych postaciach SM (za [9, 11])



Ponadto istnieją warianty stwardnienia rozсіяnego, charakteryzujące się gorszym rokowaniem niż postać klasyczna. Do tej grupy należą:

- postać Marburga, czyli ciężka, szybko postępująca (w ciągu kilku dni lub kilku tygodni), prowadząca do pogorszenia stanu neurologicznego i ciężkiej niepełnosprawności w ciągu kilku dni lub miesięcy;
- neuropatia Devica – od postaci typowej odróżnia się lokalizacją ognisk demielinizacji wyłącznie w rdzeniu kręgowym; typowo występuje jednocześnie lub w krótkim odstępie czasu zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania; u pozostałych przebieg ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny, lecz rokowanie jest gorsze niż w wariacie klasycznym SM. [4]

W naturalnym przebiegu RRSM objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRSM może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, bardziej stopniowym niż w postaci klasycznej nasilaniem się objawów neurologicznych i narastaniem stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. [4]

Obserwacja klinicznego przebiegu choroby wykazała, iż u 25% chorych ma on charakter łagodny. [4] Korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w SM przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.  
Czynniki rokownicze w SM [4, 12]

Korzystne czynniki rokownicze	Niekorzystne czynniki rokownicze
Zapalenie nerwu wzrokowego	"Wielogniskowy" zespół izolowany klinicznie
Mało nasilone i przemijające objawy początkowe	Postać choroby pierwotnie i wtórnie postępująca
Długi czas pomiędzy wystąpieniem kolejnych objawów	Postać choroby przewlekłe postępująca
Izolowane objawy czuciowe	Zajęte drogi eferentne ruchowe lub mózdkowe
Długi czas do drugiego rzutu	Wysoka częstość nawrotów w ciągu pierwszych 5 lat
Brak dowodów niepełnosprawności po 5 latach	Znaczna niepełnosprawność po 5 latach
Normalny obraz MRI mózgu	Powazne zmiany widoczne na MRI mózgu
Młodszy wiek w momencie wystąpienia choroby	Starszy wiek w momencie wystąpienia choroby
Płeć żeńska	Płeć męska

## 2.5. Kryteria rozpoznania

Do chwili obecnej nie został stworzony test ani pojedyncze badanie diagnostyczne pozwalające na rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Podstawowe znaczenie ma wykazanie rozsianych w czasie (wieloczasowość) i miejscu (wielogniskowość) uszkodzeń układu nerwowego, a rozpoznanie stawiane jest w oparciu o zespół danych klinicznych i wyników badań obrazowych. [9] Aktualnie podstawą rozpoznania SM są kryteria McDonalda, opublikowane po raz pierwszy roku 2001, a następnie poddane modyfikacji w roku 2005 (Tabela 2) i 2010 (Tabela 3). Wyniki badania rezonansem magnetycznym oceniane są obecnie wg kryteriów MAGNIMS. [13]

Obecnie w Polsce przy rozpoznaniu SM i kwalifikowaniu pacjentów do leczenia w ramach PL wykorzystywane są kryteria z 2005 r. Wieloczasowość w rozumieniu kryteriów z roku 2005 oznacza, iż w okresie 3 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SM w MRI widoczna jest  $\geq 1$  zmiana wzmacniająca po podaniu gadolinu o innej lokalizacji niż wskazywałyby na to objawy kliniczne lub obecność w MRI zmian T2-zależnych w badaniu wykonanym  $\geq 30$  dni od wystąpienia objawów. Z kolei wielogniskowość oznacza, iż w wykonanym badaniu stwierdzana jest  $\geq 1$  zmiana podkomorowo,  $\geq 1$  zmiana podnamiotowo i  $\geq 3$  zmiany o średnicy  $> 3$  mm przykomorowo. Zmiany w rdzeniu kręgowym są równoważne zmianom podnamiotowym. [14]

Tabela 2.  
Kryteria rozpoznania stwardnienia rozсіяnego według McDonald'a [14, 15]

Objawy kliniczne	Zmiany w badaniach dodatkowych wymagane do rozpoznania choroby
2 rzuty choroby 2 ogniska uszkodzenia w badaniu przedmiotowym (wskazujące na obecność $\geq 2$ plak)	niekonieczne
2 rzuty choroby 1 ognisko uszkodzenia w badaniu przedmiotowym	w MRI zmiany rozсіяne w przestrzeni lub $\geq 2$ zmiany w obrazie MRI badanie CSF wskazujące na obecność prążków oligoklonalnych lub oczekiwanie na kolejny rzut
1 rzut choroby 2 ogniska uszkodzenia w badaniu przedmiotowym	zmiany rozсіяne w czasie w MR lub drugi rzut choroby
1 rzut choroby 1 ognisko uszkodzenia w badaniu przedmiotowym	w MRI zmiany rozсіяne w przestrzeni lub $\geq 2$ zmiany badanie CSF wskazujące na obecność prążków oligoklonalnych lub zmiany rozсіяne w czasie w MRI
Postępujące objawy wskazujące na SM	Dodatni wynik badania CSF oraz zmiany rozсіяne w przestrzeni wykazane poprzez: obecność $\geq 9$ zmian w obrazie T2 w mózgu lub $\geq 2$ zmian w rdzeniu lub 4-8 zmian w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub nieprawidłowy zapis VEP i 4-8 zmian w T2 w mózgu lub $< 4$ zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub zmiany rozсіяne w czasie wykazane w MRI, lub stopniowa progresja w ciągu roku

Wielogniskowość w rozumieniu kryteriów z roku 2010 oznacza, iż występuje  $\geq 1$  zmiana T2 w  $\geq 2$  z 4 obszarów uznawanych za charakterystyczne dla SM (okołokorowych, przykomorowych, podnamiotowych i w rdzeniu kręgowym). U pacjentów z zespołami chorobowymi dotyczącymi pnia mózgu lub rdzenia kręgowego, zmiany w obrębie rdzenia kręgowego nie są brane pod uwagę przy ustalaniu całkowitej ilości zmian. Wielozasowość oznacza, iż w badaniu MRI widoczne są nowe zmiany T2 w porównaniu z wynikami wcześniejszego MRI, przy czym kryteria nie definiują minimalnego czasu jaki powinien upłynąć pomiędzy wykonywaniem kolejnych badań obrazowych. Kryterium wielozasowości może być spełnione również w przypadku, gdy spełnione jest kryterium wielogniskowości i obecne są równocześnie zmiany po wzmocnieniu gadolinem, jak i zmiany T2, niezależne od gadolinu w lokalizacji charakterystycznej dla SM. W przypadku pacjentów, u których widoczny jest tylko jeden typ zmian, w celu potwierdzenia wielozasowości konieczne jest wystąpienie nowego zdarzenia klinicznego lub wykazanie obecności zmian innego typu. [13]

Według aktualnie obowiązujących kryteriów wyróżniamy trzy rodzaje rozpoznania:

- stwardnienie rozсіяne (spełnione kryteria i brak lepszego wyjaśnienia dla obserwowanych objawów klinicznych)
- nie-stwardnienie rozсіяne (istnieje lepsze wytłumaczenie dla obserwowanych objawów niż SM)
- możliwe stwardnienie rozсіяne (podejrzenie SM, ale nie wszystkie kryteria są spełnione). [13]

Tabela 3.  
Zaktualizowana w 2010 roku wersja kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [13]

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane wymagane do rozpoznania choroby
≥2 rzuty choroby klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian lub 1 zmiany i wcześniejszego ataku	Brak
≥2 rzuty choroby klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany	Wieloogniskowość rozumiana jako: ≥1 zmiana T2 w ≥2 z 4 obszarów charakterystycznych dla SM lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazujący na zajęcie innego obszaru CNS
1 rzut choroby klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian	Wieloczasowość rozumiana jako: równoczesna obecność bezobjawowych zmian gadolino-zależnych i gadolino-niezależnych bez względu na ramy czasowe lub nowa zmiana/ T2 i/lub gadolino-zależna na kolejnym MRI, niezależnie od czasu pomiędzy jednym i drugim badaniem lub oczekiwanie na kolejny rzut
1 rzut choroby klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany (zespół izolowany klinicznie)	Wieloogniskowość i wieloczasowość rozumiane jak powyżej
Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na SM	Wystąpienie progresji choroby w ciągu 1 roku (ustalonej pro- lub retrospektywnie) oraz 2 z 3 poniższych kryteriów: Udowodniona wieloogniskowość w obrębie mózgu – ≥1 zmiana T2 w obszarach charakterystycznych dla SM Udowodniona wieloogniskowość w obrębie rdzenia kręgowego – ≥2 zmiany T2 na jego obszarze Pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (obecność prążków oligoklonalnych i/lub podniesiony poziom IgG)

Przypadki niejednoznacznych rozpoznań klinicznych wymagają weryfikacji w badaniach dodatkowych, do których zaliczamy:

- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI): ocena obecności, charakteru i lokalizacji ognisk demielinizacji w obrazach PD-zależnych i T2-zależnych,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – wykluczenie zakażenia i procesu nowotworowego oraz poszukiwanie zmian typowych dla SM (wzrost stężenia białka i prążki oligoklonalne w elektroforezie, wzrost stężenia IgG, pleocytoza),
- badania potencjałów wywołanych (VEP), potwierdzających obecność ognisk demielinizacji i zaburzeń czucia,
- badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebiegu zapalenia nerwu wzrokowego. [4]

## 2.6. Leczenie

W SM nie jest znane leczenie przyczynowe, dlatego też niemożliwe jest wyleczenie choroby. Stosowane w przypadku SM leczenie można podzielić na trzy zasadnicze składowe:

- **leczenie rzutu choroby**, mające na celu zminimalizowanie uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia,

- **leczenie modyfikujące przebieg choroby**, którego celem jest zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności,
- **leczenie objawowe**, polegające na łagodzeniu objawów choroby, takich jak ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych, spastyczność oraz zaburzenia psychiczne. [4]

### Leczenie rzutu choroby

W przypadku wystąpienia rzutu choroby (w przeciwieństwie do „pseudorzutu” związanego zazwyczaj z infekcją) stosowane są glikokortykosteroidy. Schemat ich podawania nie jest jednoznacznie określony. Podawany jest metylprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g dziennie przez 3–5 dni lub doustnie w dawce 500 mg na dobę przez 5 dni. Stosowany jest również, szczególnie w przypadku łagodniejszych rzutów, doustny prednizolon (60 mg dziennie przez 10 dni, ze stopniowym zmniejszeniem dawki o 10 mg przez kolejne 3–5 dni). Terapia steroidowa jest często uzupełniana lekami osłaniającymi układ pokarmowy, uwzględniającymi ranitydynę lub inhibitory pompy protonowej. [12]

### Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Do grupy leków wpływających na przebieg choroby, tj. zmniejszających częstość rzutów, zaliczamy preparaty immunosupresyjne i immunomodulujące wpływające na jeden z zasadniczych mechanizmów patogenetycznych stwardnienia rozsianego.

Według aktualnych zaleceń w tej grupie lekami pierwszego rzutu są preparaty immunomodulujące, charakteryzujące się korzystniejszym profilem odległych działań niepożądanych w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi. Zaliczamy do nich preparaty dostępne od początku lat 90-tych, tj. interferony beta oraz octan glatirameru. [4, 12] Natalizumab i fingolimod zalecane są jako leki I linii u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią SM lub jako II linia leczenia w razie niepowodzenia terapii interferonami i/lub octanem glatirameru. Pierwszy z nich jest monoklonalnym przeciwciałem przeciwko podjednostce  $\alpha 4$  integryny, natomiast drugi to modulator receptora dla sfingozyno-1-fosfatazy, wpływający na zmniejszenie ilości krążących limfocytów poprzez ich sekwestrację w tkance limfatycznej, zaliczany do selektywnych leków immunosupresyjnych [13, 15]

Leki immunosupresyjne, stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych jak mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, stosowane są tylko w szczególnych sytuacjach w leczeniu stwardnienia rozsianego, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego. [4, 10, 19] Spośród tych leków tylko mitoksantron ma wśród wskazań do stosowania wymienione *explicite* stwardnienie rozsiane. Niestety preparat ten aktualnie nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce i jedyną możliwością jego sprowadzenia jest procedura importu docelowego.

Obecnie stosowane strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszanie częstości rzutów SM oraz na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, a w konsekwencji spowolnienie rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności. Leki immunomodulujące pozwalają na spowolnienie i złagodzenie przebiegu choroby. Dodatkową trudnością w leczeniu SM w przypadku stosowania leków immunomodulujących jest możliwość tworzenia w organizmie pacjenta przeciwciał neutralizujących stosowane leki, a przez to osłabiających odpowiedź. [20, 21]

### Leczenie objawowe

Leczenie objawowe stosowane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni, leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa). Ponadto w wybranych przypadkach bywa stosowane leczenie inwazyjne, polegające na dokanałowym podaniu leków, przecięciu korzeni przednich rdzenia kręgowego oraz chemicznej neulolizie nerwów obwodowych. W przypadkach ataksji próbuje się stosować gabapentynę. W leczeniu bólu stosowane są leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjne (imipramina) oraz zwiotczające mięśnie (baklofen), natomiast w przypadku zaburzeń czynności fizjologicznych, seksualnych i zaburzeń psychicznych terapia zależna jest od rodzaju dolegliwości. [4, 12]

Poza metodami farmakologicznymi niezwykle istotną rolę w leczeniu SM odgrywa specjalistyczna, kompleksowa i systematycznie prowadzona rehabilitacja. Pozwala ona na zmniejszenie niekorzystnych efektów choroby, poprawę funkcjonowania pacjenta i poprawę parametrów wydolności, a tym samym lepszy ostateczny wynik prowadzonego leczenia i dłuższe utrzymanie przez pacjenta sprawności. [4, 12]

## 2.7. Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów

Podstawę monitorowania przebiegu SM stanowi ocena funkcjonalności pacjenta, będąca odzwierciedleniem aktualnego stanu neurologicznego. Dwie najistotniejsze skale to Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (*Kurtzke's Expanded Disability Status Scale, EDSS*) i skala oceny stanu funkcjonalnego (*Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC*).

EDSS stosowana jest w ocenie niepełnosprawności zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Jest to 10-punktowa skala samooceny, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej. Wartości pośrednie oznaczają: 0–5,5 – chory chodzi samodzielnie, 6,0–6,5 – chory chodzi podpierając się z jednej lub z obu stron,  $\geq 7,0$  – chory porusza się na wózku inwalidzkim lub nie opuszcza łóżka. [4, 22]

Drugą, coraz częściej wykorzystywaną, jest 3-stopniowa skala MSFC. Obejmuje ona ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych. [4]

Drugą dużą grupę narzędzi do monitorowania chorych z SM stanowią metody oceny jakości życia w pełni oddające funkcjonowanie pacjenta w sferze fizycznej, psychicznej i społecznej. Do najczęściej wykorzystywanych w przypadku chorych z SM zaliczamy Kwestionariusz do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (FAMS), Skalę Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29), Skalę Ciężkości Zmęczenia (FSS), kwestionariusz SF-36 oraz skalę MSQoL-54. Ponadto wykorzystywana jest skala samooceny wyników leczenia farmakologicznego i rehabilitacji (*Patient-Reported Outcomes*, PRO), której element stanowi ocena jakości życia związanej z chorobą (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL).

Skala MSQoL-54 (*Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument*) jest skalą specyficzną dla SM, powstałą na bazie kwestionariusza SF-36 poprzez dodanie kolejnych 18 pytań związanych bezpośrednio z SM. Przedmiotem oceny są: wpływ choroby na życie, ból, energia, funkcje poznawcze i seksualne, jak również ogólna satysfakcja z jakości życia i sytuacji socjalnej. Jako jedyna jest chroniona prawami autorskimi, a jej użycie wymaga każdorazowej zgody autorów. [23]

Inną, specyficzną dla SM i często stosowaną skalą jest opracowany w 1996 roku Kwestionariusz Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*, FAMS). Obecnie stosowany jest w wersji składającej się z 44 pytań, obejmujących 6 elementów: mobilność, objawy, dobrostan emocjonalny/depresja, poziom satysfakcji, aktywność umysłowa, zmęczenie, dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. Stopień zadowolenia oceniany jest w 5-punktowej skali od „wcale” do „bardzo mocno”, co z kolei odpowiada punktacji od 0 do 4 za każde pytanie. Wyższy wynik świadczy o większym, niekorzystnym wpływie choroby na jakość życia. [23]

Opublikowana w 2001 roku skala *Multiple Sclerosis Impact Scale 29* (MSIS-29) i jej polska wersja, znana jako Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych, obejmuje zarówno ocenę stanu fizycznego (MSIS-29 *physical*), jak i psychicznego (MSIS 29 *psychological*). Składa się z 29 pytań, z których 20 pierwszych dotyczy stanu fizycznego, a 9 następnych oceny stanu psychicznego. Wynik uzyskiwany w tej skali mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik świadczy o gorszej jakości życia. [24, 25] Skala ta cechuje się większą niezawodnością i trafnością u pacjentów z SM niż skale FAMS i SF-36. [26]

Kwestionariusz SF-36 (*Medical Outcome Study Short Form 36*, MOS – SF-36) jest standardowym narzędziem do oceny jakości życia w chorobach przewlekłych. Pozwala na całościową samoocenę stanu zdrowia. Składa się z 8 głównych domen, w których ocenie poddaje się następujące aspekty: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Punktacja w każdej domenie mieści się w zakresie 0–100 pkt., z wyższym wynikiem wskazującym na lepszą jakość życia pacjenta. Wyniki z poszczególnych domen grupuje się w dwa główne komponenty: ogólne funkcjonowanie fizyczne (PCS) oraz ogólne funkcjonowanie psychiczne (MCS). [27]

Skala Ciężkości Zmęczenia (*Fatigue Severity Scale*, FSS) obejmuje 9 elementów ocenianych w 7-stopniowej skali, a wynik jest średnią arytmetyczną punktacji poszczególnych odpowiedzi. Im wynik wyższy, tym większy wpływ zmęczenia na stan ogólny. W przypadku chorych z SM stosowanie niezmodyfikowanej, 9-punktowej skali FSS jest niezalecane – postuluje się stosowanie jej 5-punktowej wersji. [28]

## 2.8. Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

### 2.8.1. Etiologia i objawy kliniczne

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) jest rzadką chorobą wywoływaną przez poliomawirusa JC (JCV). [4, 10] W populacji SM częstość występowania przeciwciał przeciwko JCV wynosi ok. 48–56%. [29, 30] Prawdopodobną drogą zakażenia jest droga pokarmowa, a po wnikięciu do organizmu gospodarza wirus utrzymuje się w nim w postaci utajonej zazwyczaj przez całe jego życie w obrębie tkanki nerek. U większości osób JCV nie wywołuje dolegliwości poza przelotnymi zaburzeniami układu moczowego, jednak w warunkach upośledzenia funkcji układu immunologicznego uaktywnia się on i migruje do neuronów. [31] Konsekwencją jest postępująca demielinizacja i uszkodzenie tkanki nerwowej w obrębie istoty białej mózgu (przeważnie okołokomorowo), pnia mózgu lub mózdzku. [31–33]

Objawami PML są różnorodne zaburzenia neurologiczne, które nasilają się w miarę postępu choroby, a ich rodzaj jest zależny od obszarów mózgu objętych chorobą. [4, 10, 32] Najczęstszymi objawami są niedowłady (połowiczy lub jednokończynowy), zaburzenia stanu psychicznego, ataksje, zaburzenia widzenia (połowiczna ślepota, podwójne widzenie) i mowy, a także śpiączka. [4, 32]

Choroba ta występuje przeważnie u osób z głębokim upośledzeniem układu immunologicznego, takich jak zakażeni wirusem HIV lub przyjmujący leki immunosupresyjne z powodu chorób autoimmunologicznych (choroba Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów czy twardzielnia) lub po przeszczepach. [4, 10, 32] Opisywano również przypadki występowania PML związane ze stosowaniem leków takich jak środki alkilujące, analogi puryn, immunosupresanty i przeciwciała monoklonaalne. [34] W ostatnich latach opisano przypadki PML u pacjentów stosujących natalizumab. [10, 35] Doprowadziło to do wydania odpowiednich alertów bezpieczeństwa zarówno przez EMA, jak i FDA. [36, 37]

Ryzyko wystąpienia PML wzrasta wraz z czasem trwania terapii natalizumabem i osiąga najwyższy poziom po 2 latach leczenia. [30] Wzrasta ono również w wyniku obecności przeciwciał anti-JCV (prawie dwukrotnie) oraz u pacjentów leczonych wcześniej immunosupresją (3- 4-krotnie). [29, 30]



## 2.8.2. Diagnostyka

W przypadku PML związanej ze stosowaniem natalizumabu wczesne wykrycie objawów pozwalających podejrzewać chorobę i szybka reakcja polegająca na odstawieniu leku mają znaczenie kluczowe. Wszystkich pacjentów leczonych natalizumabem należy objąć regularną obserwacją kliniczną, aby umożliwić wykrycie zaburzeń neurologicznych. W przypadku pojawienia się nowych lub pogorszenia już istniejących objawów neurologicznych o cechach pozwalających podejrzewać przyczynę inną niż SM pacjent powinien zostać poddany dokładnej ocenie neurologicznej. W diagnostyce różnicowej należy zawsze uwzględnić PML. W przypadku podejrzenia PML u pacjentów z SM zachodzi konieczność określenia czy pogorszenie / wystąpienie nowych objawów neurologicznych świadczy o wystąpieniu rzutu choroby, czy też o rozwoju PML. Różnicowania dokonuje się na podstawie oceny szeregu cech klinicznych i diagnostycznych. Objawy kliniczne różnicujące PML i wystąpienie rzutu SM przedstawia Tabela 4. Jeżeli obraz kliniczny sugeruje PML, konieczne jest wykonanie MRI głowy z wykorzystaniem kontrastu i/lub nakłucie lędźwiowe oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się także wykonanie badania MRI w celach porównawczych, zwykle 3 miesiące przed wprowadzeniem terapii natalizumabem. Badanie MRI może ułatwić różnicowanie między PML i SM, u których pojawiają się nowe objawy przedmiotowe lub podmiotowe po rozpoczęciu terapii. W razie braku możliwości wykluczenia PML na podstawie opisanej powyżej diagnostyki, należy przeprowadzić test o wysokiej czułości (97,5%), pozwalający wykryć DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym, oparty o technikę PCR. [39] Skuteczność tego testu potwierdzona została niedawno w badaniach klinicznych STRATIFY-1 oraz STRATA. [39, 40] Pozytywny wynik testu pozwala potwierdzić diagnozę PML, jednak wynik negatywny nie pozwala jej wykluczyć. Ostateczne rozpoznanie PML powinno opierać się wyłącznie na prezentacji klinicznej, a także wynikać z badania MRI oraz stwierdzenia obecności DNA wirusa JS w ośrodkowym układzie nerwowym. [41]

Tabela 4.  
Objawy różnicujące PML i rzut SM

Obszar różnicujący	Cechy sugerujące:	
	Stwardnienie rozsiane	PML
Początek	Ostry	Podosty
Zmienność w czasie	W ciągu godzin lub dni Zwykle ulega stabilizacji Ustępuje spontanicznie, nawet bez leczenia	W ciągu tygodni Postępująca
Objawy kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podwójne widzenie</li> <li>• Parestezje</li> <li>• Niedowład kończyn dolnych</li> <li>• Zapalenie nerwu wzrokowego</li> <li>• Mielopatia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afazja</li> <li>• Zmiany zachowania i neuropsychologiczne</li> <li>• Niedobory widzenia związane z tylnym obszarem skrzyżowania nerwów wzrokowych</li> <li>• Niedowład połowiczny</li> <li>• Drgawki</li> </ul>

### 2.8.3. Leczenie i czynniki rokownicze

W przypadku PML nie ma w pełni skutecznej metody leczenia. Stosowane terapie mają na celu przede wszystkim przywrócenie odpowiedzi immunologicznej pacjenta, wpływając na przyczyny upośledzenia funkcji układu odpornościowego. [34, 42] W przypadku choroby, której rozwój związany jest ze stosowaniem natalizumabu, pierwszym etapem postępowania jest odstawienie natalizumabu i przywrócenie immunokompetencji za pomocą plazmaferezy lub immunoadsorpcji, które pozwalają na szybkie zmniejszenie stężenia leku we krwi pacjenta i przywrócenie funkcji leukocytów. [34] Obie wspomniane metody należą do opcji stosowanych w terapii PML od wielu lat. Obecnie trwają poszukiwania alternatywnych metod terapeutycznych. W fazie eksperymentalnej znajdują się lipofilowy analog nukleotydu CMX001 oraz wysokie dawki kortykosteroidów. Poszukiwano również leku przeciwko wirusowi JC, który mógłby zostać wykorzystany na etapie prewencji pierwotnej PML. Ocenie w tym celu podawano meflochinę – lek przeciwmalaryczny. Jak dotąd żadna z wymienionych terapii nie posiada, jednak udowodnionej skuteczności w postępowaniu terapeutycznym w PML [33, 34]

Częstą (występującą u około 90% pacjentów) konsekwencją przywrócenia funkcji immunologicznych u chorych z PML jest Zespół Rekonstrukcji Immunologicznej (ang. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, IRIS). Jest to gwałtowna wewnątrzmożgowa reakcja zapalna skierowana przeciwko rozwijającemu się tam zakażeniu wirusowemu, mająca zazwyczaj ciężki przebieg i mogąca prowadzić do zgonu. [33] Stan zapalny pozwala na opanowanie infekcji wirusowej, lecz równocześnie prowadzi do zniszczeń w obrębie tkanki mózgu, dlatego też objawem IRIS jest nagłe pogorszenie istniejących lub pojawienie się nowych objawów neurologicznych. [33, 34] Cechami charakterystycznymi są też opuchnięcie tkanki i przetłamanie bariery krew-mózg, czego konsekwencją jest zwiększenie kontrastu widocznego na MRI. [34] IRIS rozwija się zazwyczaj w ciągu kilku dni lub tygodni od momentu usunięcia natalizumabu z krwiobiegu pacjenta. Jako terapię stosuje się przeważnie kortykosteroidy. [33]

Zarówno z powodu braku skutecznych metod leczenia, jak i ze względu na szybki postęp choroby, PML ma bardzo złe rokowania – czas przeżycia od rozpoznania wynosi od 2 do 4 miesięcy [4], a śmiertelność w tym okresie wynosi od 30% do 50%, w zależności od podjętego leczenia i ciężkości choroby. [42] W przypadku PML związanej ze stosowaniem natalizumabu wskaźnik ten jest nieco niższy – zgodnie z danymi do grudnia 2011 roku śmiertelność wynosi około 20%. [29] W przypadku dłuższego okresu przeżycia postępujące uszkodzenia tkanki nerwowej prowadzą przeważnie do znaczącej niepełnosprawności. [42] Wśród pacjentów z PML związaną z leczeniem natalizumabem choroba prowadziła przeważnie do umiarkowanej (ok. 50%) lub ciężkiej niesprawności (ok. 40%). [29] Obecnie brak jest danych, które pozwoliłyby na zidentyfikowanie i potwierdzenie czynników rokowniczych, jednak wyniki wstępnych analiz pozwalają podejrzewać, że późna diagnoza PML i roziane zmiany widoczne w obrazie MRI są związane z gorszymi rokowaniami, natomiast młodszy wiek w momencie wystąpienia choroby i niższy stopień niepełnosprawności przed wystąpieniem choroby są czynnikami korzystnymi. [29, 33, 34]

### 3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów

#### 3.1. Natalizumab (Tysabri®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** wybiórczy lek immunosupresyjny (kod ATC: L04AA23) [17]

**Mechanizm działania:** natalizumab jest monoklonalnym, rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem IgG4k skierowanym przeciwko podjednostce integryny  $\alpha 4$ :  $\alpha 4\beta 1$  oraz  $\alpha 4\beta 7$ . Wiązanie natalizumabu z podjednostką  $\alpha 4$  powoduje zablokowanie molekuł adhezyjnych obecnych na powierzchni leukocytów (z wyjątkiem neutrofilii) i tym samym wstrzymanie interakcji pomiędzy cząstkami VCAM-a a osteopontyną i fibronektyną. Wynikiem tej kaskady zdarzeń jest zahamowanie migracji pobudzonych leukocytów przez śródbłonek naczyniowy do tkanek, co w przypadku SM jest równoznaczne z ograniczeniem migracji aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Konsekwencją jest ograniczenie procesów zapalnych w tkance, ograniczenie rekrutacji nowych leukocytów i spowolnienie przebiegu procesu chorobowego. [17, 43]

**Wskazania do stosowania:** natalizumab (Tysabri®) wskazany jest do stosowania w monoterapii w celu modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tymi w poprzednim roku.
- Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim, niedawnym badaniem MRI. [17]

W Stanach Zjednoczonych natalizumab jest zarejestrowany również do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. [43]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** preparat dostępny jest w postaci koncentratu roztworu do infuzji. Dawka jednorazowa, podawana w formie 1-godzinnych infuzji dożylnych, wynosi 300 mg. Infuzje powtarza się co 4 tygodnie. [17, 43]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu, PML, zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym w wyniku upośledzenia odporności (również w konsekwencji wcześniejszej terapii), aktualna terapia interferonem beta lub octanem glatirameru, aktywne złośliwe procesy nowotworowe (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry), wiek poniżej 18 r. ż. [17, 43]

**Działania niepożądane:** Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Tysabri wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 5.  
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu natalizumabu [17]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	ból i zawroty głowy, wymioty, nudności, bóle stawów, zakażenie dróg moczowych, dreszcze, gorączka, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, pokrzywka

Stosowanie produktu Tysabri wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML, oportunistycznego zakażenia wywołanego wirusem JC, prowadzącego do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu pacjenta. Pacjentów stosujących natalizumab należy stale monitorować pod kątem możliwych objawów PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać leczenie. W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia produktem Tysabri pomocne jest badanie (test ELISA) na obecność przeciwciał anty JCV, które może dostarczyć wspierających informacji. [17]

**Rejestracja:** Tysabri został po raz pierwszy wprowadzony na rynek na terenie USA w 2004 roku, jednak ze względu na stwierdzone 2 zgony w trakcie terapii został wycofany w lutym 2005 roku. [43, 44] Ponownie został dopuszczony do obrotu 5 czerwca 2006 roku, przy ograniczonych wskazaniach i restrykcjach w dystrybucji – może być stosowany wyłącznie w ramach programu minimalizacji ryzyka powikłań TOUCH *Prescribing Program*. [45] Na terenie Unii Europejskiej natalizumab został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia nr EU/1/06/346/001 wydanego w dniu 27 czerwca 2006. Podmiotem odpowiedzialnym jest Biogen Idec Inc oraz Elan Pharma International Ltd. [17]

**Refundacja:** Aktualnie produkt leczniczy Tysabri® nie jest refundowany w Polsce.

## 3.2. Interferony beta

### 3.2.1. Interferony beta 1a (Avonex®, Rebif®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB07) [46, 47]

**Mechanizm działania:** działanie interferonu beta 1a oparte jest na interakcji z receptorami powierzchniowymi komórek układu odpornościowego, uruchamiających kaskadę wewnątrzkomórkowych reakcji prowadzących do ekspresji na powierzchni komórki receptorów MHC klasy I, białka Mx, syntetazy 2'5'-oligoadenylowej, beta-2-mikroglobuliny i neopteryny. Efekt ten utrzymuje się przez okres 4–7 dni po podaniu pojedynczej dawki leku. [46] Zgodnie z ChPL dla preparatu Rebif, jego dokładny mechanizm działania jest nadal badany. [47]

**Wskazania do stosowania:** obydwa preparaty są wskazane w leczeniu rzutowo remisyjnej postaci SM, w przypadku wystąpienia dwóch lub więcej rzutów choroby w okresie ostatnich trzech lat. [46–49] Pozostałe wskazania interferonów beta 1a obejmują leczenie pojedynczego ogniska demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje pacjenta do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami przy jednoczesnym wykluczeniu rozpoznania alternatywnego i dużym ryzyku rozwoju klinicznie jawnego SM. [46, 48]

#### Dawkowanie i schemat leczenia:

- preparat Avonex stosuje się w dawce 30 µg raz w tygodniu w postaci iniekcji domięśniowych, za każdym razem zmieniając miejsce wstrzyknięcia. [46, 48]
- preparat Rebif podaje się w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym; mniejsze dawki (22 µg) zalecane są pacjentom, którzy nie tolerują dawki standardowej; w celu zmniejszenia ryzyka występowania działań niepożądanych leczenie rozpoczyna się od mniejszych dawek (tj. 8,8 µg), w ciągu 4 tygodni, zwiększając je stopniowo do dawki docelowej. [47, 49]

Ze względu na brak badań obu preparatów nie należy stosować leku u dzieci poniżej 12. roku życia. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych 1 dobę przed i jedną dobę po podaniu leku. [46, 47]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu (w tym naturalny lub rekombinowany interferon beta), ciężkie zaburzenia depresyjne i/lub myśli samobójcze, ciąża. [46–49]

**Działania niepożądane:** Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu interferonów beta 1a wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 6.  
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu interferonów beta 1a [46, 47]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych	
	Avonex®	Rebif®
Bardzo częste (≥ 1/10)	objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się, bóle głowy	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, odczyny miejscowe i stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	<p>spastyczność mięśni, niedoczulica, wyciek wodnisty z nosa, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, pocenie się, siniaki, kurcze i bóle mięśni, bóle stawów, ból karku, kończyn, pleców, sztywność mięśniowo-szkieletowa, utrata apetytu, nagłe zaczerwienienie, ból, rumień lub siniak w miejscu podania, osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, depresja, bezsenność</p> <p>depresja, bezsenność, biegunka, nudności, wymioty, zmiany skórne (świąd, wysypka), bóle mięśni i stawów, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, dreszcze, zmęczenie, znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz</p>

**Rejestracja:** oba preparaty interferonów beta (Avonex i Rebif) posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej. Zarejestrowane są również do stosowania w Stanach Zjednoczonych. Szczegółowe dane rejestracyjne przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.  
Dane rejestracyjne preparatów Avonex i Rebif [46–49]

Dane rejestracyjne	Avonex	Rebif
Data dopuszczenia do obrotu w UE	13 marca 1997	4 maja 1998
Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE	EU/1/97/033/002	EU/1/98/063/001, 002 i 003
Data dopuszczenia do obrotu w USA	17 maja 1996	2 marca 2002
Podmiot odpowiedzialny	Biogen Idec Limited	Merck Serono Europe Limited

**Refundacja:** Aktualnie w Polsce interferony beta są refundowane jako I linia leczenia w terapii RRSM na zasadach określonych w ramach PL w brzmieniu zgodnym z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 czerwca 2012 roku. [50]

### 3.2.2. Interferon beta 1b (Betaferon®; Extavia®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB08) [51, 52]

**Mechanizm działania:** Podobnie jak w poprzednich przypadkach, mechanizm działania interferonu beta 1b w SM nie został dokładnie wyjaśniony. Na drodze oddziaływań z receptorami powierzchniowymi komórek układu immunologicznego powoduje on ekspresję odpowiednich genów uczestniczących w produkcji mediatorów odpowiedzi na leczenie, a więc markerów odpowiedzi biologicznej. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. [51–53]

**Wskazania do stosowania:** Interferon beta 1b (Betaferon; Extavia) został dopuszczony do obrotu na terenie w UE w następujących wskazaniach:

- rzutowo-remisyjnej postaci SM z przynajmniej dwoma rzutami choroby w ciągu ostatnich dwóch lat,

- pojedynczego ogniska demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, wymagającym leczenia glikokortykosteroidami podawanymi drogą dożylną, pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn i stwierdzenia dużego ryzyka rozwoju jawnego klinicznie SM,
- wtórnie postępującej postaci SM w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. [51, 52]

Na terenie USA dostępny jest preparat zawierający interferon beta-1b (Betaseron), który został jedynie zarejestrowany w terapii RRSM. [53]

**Schemat i dawkowanie:** u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż. dawka docelowa wynosi 250 µg (0,25 mg). Lek stosuje się podskórnie, co drugi dzień. Zaleca się rozpoczęcie stosowania leku od mniejszych dawek 62,5 µg, a następnie stopniowe ich zwiększanie. Nie należy stosować leku u dzieci poniżej 12 roku życia ze względu na brak formalnych badań klinicznych. [51–53]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu (w tym naturalny lub rekombinowany interferon beta), ciężka depresja i/lub myśli samobójcze, niewyrównana choroba wątroby, ciąża. [51–53]

**Działania niepożądane:** działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Betaferon wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.  
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Betaferon [51, 52]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste (≥ 1/10)	objawy grypopodobne, dreszcze, gorączka, reakcja w miejscu iniekcji – stan zapalny, ból
Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	martwica w miejscu iniekcji

**Rejestracja:** Lek został zarejestrowany przez FDA pod nazwą Betaseron 23 lipca 1993 roku. Na terenie Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu pod nazwą Betaferon w dniu 30 listopada 1995 roku na podstawie pozwoleń EU/1/95/003/003 i -004 oraz pod nazwą Extavia w dniu 20 maja 2008 roku na podstawie pozwoleń EU/1/08/454/001-007. Podmiotem odpowiedzialnym w przypadku preparatu Betaferon jest Bayer Pharma AG, natomiast preparatu Extavia – Novartis Europharm. [51–53]

**Refundacja:** Aktualnie w Polsce interferony-beta są refundowane jako I linia leczenia w terapii RRSM na zasadach określonych w ramach PL w brzmieniu zgodnym z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 czerwca 2012 roku. [50]

### 3.3. Octan glatirameru (Copaxone®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne leki immunostymulujące (kod ATC: L03AX13) [54]

**Mechanizm działania:** mechanizm działania octanu glatirameru u pacjentów z SM nie został do końca poznany. Uważa się, że działa on poprzez modyfikację procesów odpowiedzi immunologicznej uznawanych za odpowiedzialne za rozwój choroby. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach i metodami in vitro wynika, że po podaniu octanu glatirameru specyficzne przeciw niemu limfocyty T ulegają aktywacji na obwodzie. Ze względu na opisywane własności istnieje obawa, że lek ten może wpływać na naturalne reakcje obronne organizmu. [11]

**Wskazania do stosowania:** zmniejszenie częstości występowania rzutów choroby w RRSM u pacjentów ambulatoryjnych, także tych doświadczających pierwszego rzutu choroby z charakterystyką MRI zgodną z SM. [55, 56]

**Schemat i dawkowanie:** octan glatirameru jest podawany podskórnie w okolicę ramion, brzucha, bioder lub ud w dawce 20 mg/dobę. Miejsce podawania należy codziennie zmieniać. [55, 56]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciąża. [55, 56]

**Działania niepożądane:** działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Copaxone wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.  
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Copaxone [55]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Częste (≥ 1/100)	ropień, nadciśnienie, nagłe ruchy jelit, drożdżycza jamy ustnej, powiększenie gruczołów ślinowych, próchnica zębów, wrzodzące zapalenie jamy ustnej, zaburzenia snu, niestabilność emocjonalna, ośpienie, hiperwentylacja, katar sienny, egzema, pośpasiec, wysypka krostkowa, atrofia skóry, brodawki, ubytki w polu widzenia, brak miesiączki, krwimocz, impotencja, krwotok miesiączkowy, podejrzan rozmaz Papanicolaou, częste oddawanie moczu, krwotok z pochwy

**Rejestracja:** Lek został zarejestrowany przez FDA pod nazwą Copaxone 20 grudnia 1996 roku. [55] W Polsce został powtórnie dopuszczony do obrotu na podstawie Obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 31 marca 2011 roku (nr pozwolenia: 12562). Podmiotem odpowiedzialnym jest Teva Pharmaceuticals Ltd. [57] Wcześniej lek ten dystrybuowany był w Polsce na mocy pozwolenia z dn. 12 grudnia 2006 r., a podmiotem odpowiedzialnym była wówczas firma Sanofi Aventis. [58]

**Refundacja:** Aktualnie w Polsce octan glatirameru jest refundowany jako terapia II linii, w przypadku niepowodzenia lub braku tolerancji na IFNB oraz jako I linia w przypadku stwierdzenia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta w terapii RRSM. Jest on refundowany na zasadach określonych w ramach PL w brzmieniu zgodnym z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 czerwca 2012 roku. [50]



### 3.4. Fingolimod (Gilenya®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA27) [59]

**Mechanizm działania:** Fingolimod to modulator receptora fosforanu sfingozyny 1, podawany w postaci proleku. Kinaza sfingozynowa metabolizuje go do jego czynnego metabolitu – fosforanu fingolimodu, który ma zdolność przenikania przez barierę krew-mózg. Działając jako czynnościowy antagonist receptorów 1, 3, 4 i 5 fosforanu sfingozyny 1 na limfocytach, fingolimod w postaci aktywnej blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją. W jej wyniku zmniejsza się ilość chorobotwórczych limfocytów przenikających do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia in vitro wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcję z receptorami fosforanu sfingozyny 1 na komórkach nerwowych. [59, 60]

**Wskazania do stosowania:** fingolimod (preparat Gilenya®) wskazany jest do stosowania w monoterapii w celu modyfikacji przebiegu choroby w postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem-beta. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem;
- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. [59]

**Schemat i dawkowanie:** zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. [59-60]

**Przeciwwskazania:** wg najnowszych doniesień publikowanych zarówno przez EMA, jak i przez FDA, do najważniejszych przeciwwskazań w stosowaniu fingolimodu należą przebyte w ciągu 6-mies. przed planowanym rozpoczęciem terapii incydenty sercowo-naczyniowe (m.in. zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar krwotoczny lub niedokrwienność, niewyrównana czynność serca wymagająca hospitalizacji oraz klasy III / IV), potwierdzone dysfunkcje układu sercowo-naczyniowego (blok przedsionkowo-komorowy typu II lub III lub zespół chorego węzła zatokowego, wyjściowy odstęp

QT wynoszący  $\geq 500$  ms) oraz stosowanie leków przeciwartmicznych klasy Ia i III. Wszyscy pacjenci w trakcie rozpoczynania terapii powinni znajdować się pod stałą kontrolą lekarza i mieć monitorowanie EKG. [61, 62] Do pozostałych przeciwwskazań wg EMA należą zespół niedoboru odporności, zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (w tym pacjenci z upośledzoną odpornością), ciężkie zakażenia aktywne i przewlekłe, czynne choroby nowotworowe (z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry), ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) oraz nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [59]

**Działania niepożądane:** działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Gilenya wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.  
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Gilenya [59]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste ( $\geq 1/10$ )	zakażenia wirusem grypy, ból głowy, kaszel, biegunka, ból pleców
Częste ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	zakażenia wirusem opryszczki, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie żołądka i jelit, grzybicze zakażenia skóry, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, parestezje, migrena, nieostre widzenie, ból oka, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie, zmniejszenie masy ciała

W trakcie rozpoczynania terapii fingolimodem obserwuje się przejściowe zmniejszenie częstości akcji serca i wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Po podaniu pierwszej dawki zwolnienie częstości akcji serca występuje w ciągu godziny i osiąga maksymalne nasilenie po około 4-5 godzinach. Wszyscy pacjenci powinni być obserwowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii. Stosowanie fingolimodu może również powodować zmiany w poziomie enzymów wątrobowych. Przy wielokrotnym potwierdzeniu zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ( $>5x$  GGN), leczenie produktem leczniczym Gilenya należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko w przypadku, gdy aktywność transaminazy wątrobowej ulegnie normalizacji. [59] Z uwagi na obserwowane przypadki występowania obrzęku płamki żółtej zaleca się, aby ciągu 3-4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wykonać badanie okulistyczne. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki. [59]

**Rejestracja:** fingolimod został zarejestrowany przez FDA 21 września 2010 roku. [60] W Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia EU/1/11/677/001-005 z dnia 17 marca 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited. [59]

**Refundacja:** Aktualnie produkt leczniczy Gilenya® nie jest refundowany w Polsce.

## 4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie porównania pośredniego,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

##### Populacja

Populację docelową stanowią **dorosli** pacjenci z **RRSM** o wysokiej aktywności, w tym podgrupa:

- **RES**: wcześniej nieleczone, o wysokim stopniu aktywności szybko postępującego SM,
- **SOT**: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh.

Z uwagi na ograniczoną jakość i ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność natalizumabu w populacjach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi, do analizy włączano wszystkie badania dotyczące pacjentów z RRSM, bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia (**populacja ogólna**).

## Interwencja

- Natalizumab (**NAT**) w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym: 300 mg w infuzji dożyłnej raz na 4 tygodnie.

W pierwszej kolejności do analizy kwalifikowano badania oceniające efektywność kliniczną natalizumabu w monoterapii, tj. w schemacie zgodnym z zapisem ChPL. Analiza problemu decyzyjnego wykazała jednak, że dowody na efektywność natalizumabu stosowanego w populacji SOT w monoterapii nie są dostępne, a rejestracja w tym wskazaniu została dokonana przez EMA na podstawie wyników badania SENTINEL, w którym NAT podawano w skojarzeniu z IFNB. Z tego względu w analizie klinicznej uwzględniono również prace oceniające schemat skojarzony NAT z IFNB.

## Komparatory

- Placebo (odpowiadające BSC).
- Interferony-beta (**IFNB**):
  - IFNB-1a: 30 µg domięśniowo raz w tygodniu lub 44 µg podskórnie trzy razy w tygodniu,
  - IFNB-1b: 250 µg podskórnie co drugi dzień,
- Octan glatirameru (**GA**): 20 mg podskórnie raz na dobę.
- Fingolimod (**FNG**): 0,5 mg doustnie raz na dobę.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących NAT względem komparatorów. Ponadto, ze względu na planowane porównania pośrednie, poszukiwano również badań, w których porównano wymienione komparatory z placebo lub między sobą. Zgodnie z brzmieniem aktualnego PL porównanie NAT z IFNB powinno dotyczyć I linii leczenia pacjentów RES, natomiast porównanie z GA II linii leczenia populacji SOT. Zgodnie z ChPL dla FNG porównanie NAT z tym lekiem powinno dotyczyć obu wskazanych populacji. Wyniki wstępnej analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach APD wskazały, że dane pozwalające na takie porównania mogą być silnie ograniczone, dlatego do analizy klinicznej włączano wszystkie badania porównujące oceniane leki względem placebo lub między sobą, bez względu na stopień aktywności choroby. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o wnioskowanie przedstawione w APD. [3]

## Punkty końcowe

- **Aktywność** kliniczna i/lub radiologiczna **SM**,
- **Rzuty SM** oceniane w odniesieniu do:
  - rocznej częstości rzutów SM,
  - odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM,
  - odsetka pacjentów z rzutami SM, w tym poważnymi, ciężkimi bądź wymagającymi podania sterydów.
- **Przebieg choroby** wg EDSS oceniany w odniesieniu do:
  - progresji SM, w tym również utrwalonej,

- poprawy przebiegu SM, w tym również utrwalonej,
- średniej zmiany wyniku EDSS,
- **Zmiany w obrazie MRI**, oceniane w odniesieniu do zmian demielinizacyjnych:
  - widocznych po wzmocnieniu gadolinem,
  - widocznych w obrazach T2-zależnych,
  - widocznych w obrazach T1-zależnych,
- **Jakość życia** oceniana za pomocą dowolnej skali/kwestionariusza,
- **Utrata z badania** (ogółem, z powodu AEs),
- **Bezpieczeństwo** (AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii, SAEs, szczegółowe bezpieczeństwo).

### Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową.

Do analizy kwalifikowano również analizy *post hoc* z badań randomizowanych, w których oceniano wymienione w kryteriach włączenia punkty końcowe.

### Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim
- badania przeprowadzone u ludzi.

### 4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- dotyczące pacjentów z innymi niż rzutowo-remisyjna postaciami stwardnienia rozsianego (pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą lub postępującą z nakładającymi się rzutami),
- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub raportów z badań klinicznych,
- uniemożliwiające stworzenie przejść na potrzeby MTC oraz porównujące oceniane interwencje z opcjami innymi niż wybrane komparatory,
- porównujące różne rodzaje IFNB między sobą,
- opracowania wtórne danych pierwotnych z badań RCT.

### 4.2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria

włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

#### 4.2.4. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów, populacji oraz metodyki (Tabela 11). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Booleana, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (AM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (JSD). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 11.  
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Populacja	ADEM; Multiple Sclerosis. MS, demyelinating disease*; myelooptic neuropathy; neuromyelitis optica; optic neuritis; Acute Disseminated; Encephalomyelitis; Acute Disseminated Encephalomyelitis; transverse myelitis; SPMS; RRMS; disseminated sclerosis
Interwencja	anti VLA4; anti VLA4; anti VLA 4; anti-VLA 4; antegren; tysabri; natalizumab
Komparatory	interferon beta-1b; interferon beta 1a; IFN-beta ser. serine(17) interferon beta; interferon beta, serine(17)-, Ser(17) IFN-beta; beta-IFN-1b, beta-IFN-1a; beta-IFN; interferon beta, Ser(17)-; interferon beta-1b, (2S (2R*,5R*))-isomer; interferon beta-1b (recombinant); interferon beta-1a; interferon-beta, Interferon beta; beta-Interferon, Interferon, beta; beta Interferon; Interferon, Fibroblast; Fibroblast Interferon; beta 1 Interferon; Interferon, beta-1, Interferon, beta 1; Interferon-beta1; Interferon beta1; Betaferon; Beta-Seron; Betaseron; Rebif; Avonex; Fibaferon; Extavia; fingolimod, FTY-720, FTY720; FTY 720; 2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride, gilenya, glatiramer; copolymer 1; TV 5010; Copaxone
Punkty końcowe	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym
Metodyka	randomized controlled trial, random*, RCT, singl*, doubl*, trebl*, tripl*. blind*, mask*, single blind, double blind, triple blind, placebo, placebo-controlled, blinding, controlled clinical trial, random*, controlled, study*, random*, controlled, trial*, random, randomly, allocation, allocate*

#### 4.2.5. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

W pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania wtórne na podstawie przeszukania następujących źródeł informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination,
- Trip Database,
- National Guideline Clearinghouse,
- U.S National Library of Medicine,
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką SM (EMSP, ECTRIMS, EFNS, NMSS, AAN).

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, ISRCTN),
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, w tym CRD,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką SM (EMSP, ECTRIMS, EFNS, NMSS, AAN),
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA).

- strony producentów leków (Biogen Idec Inc., Merck Serono Europe Ltd., Bayer Pharma AG, Teva Pharmaceuticals Ltd., Novartis Europharm Ltd.).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 11 lipca 2012 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

#### 4.2.6. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AM, JSD). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (SS). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

#### 4.2.7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia.
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie randomizowane scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, liczba rzutów w ostatnim roku, wynik w skali EDSS, ilość zmian widocznych po wzmocnieniu Gd, wcześniejsze LMPCh),



- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (rzuty SM, przebieg SM, tj. poprawa lub pogorszenie wg EDSS, zmiany widoczne w obrazie MRI, punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp) zgodnie z wytycznymi AOTM.

### 4.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (AM, JM) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczonego w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez jednego analityka (SS).

### 4.4. Analiza statystyczna wyników

#### 4.4.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości  $p$ . W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniając dane dla populacji ITT, a w przypadku ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

#### 4.4.2. Porównanie pośrednie

Metoda MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*), pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B), jak również uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi komparatorami niż B.

Podstawą MTC jest model zależności statystycznych pomiędzy zmiennymi losowymi, obejmujący: ryzyko zdarzeń w grupie referencyjnej, efekt leczenia powodujący wzrost lub spadek ryzyka zdarzeń oraz wpływ zdarzeń losowych na uzyskiwane wyniki. Dla zmiennych losowych przyjmuje się rozkłady *a priori*, odpowiadające aktualnej wiedzy na temat zdarzeń uwzględnionych w analizie. Jeśli brak odpowiednich danych lub ich jakość jest niska, przyjmuje się zazwyczaj równomierny rozkład zmiennych losowych lub rozkład o wysokiej wariancji (tzw. rozkład nieinformacyjny), tzn. zakładający znaczną niepewność oszacowań dokonanych *a priori*. W trakcie symulacji dane z badań włączonych do MTC wpływają na rozkład zmiennych, kształtując rozkład *a posteriori*.

W metodzie Bayesa nie przyjmuje się założenia, iż rozkład OR/RR jest rozkładem lognormalnym, na skutek czego otrzymywane rozkłady *a posteriori* często są skośne. Średnia arytmetyczna dla takiego rozkładu może znacznie różnić się od mediany, dlatego też w przypadku rozkładów silnie asymetrycznych operuje się medianą z uwagi na jej mniejszą wrażliwość na pojawianie się wyjątkowo wysokich lub niskich wartości parametru. Jeżeli przedmiotem zainteresowania jest tylko ocena punktowa parametru, podejście takie jest bardziej miarodajne niż zastosowanie średniej. Jeżeli natomiast zakłada się, że dane mają pewien teoretyczny symetryczny rozkład (np. normalny), przyjęcie zarówno średniej, jak i mediany silnie skośnego rozkładu *a posteriori* powoduje przeszacowanie lub niedoszacowanie badanego zjawiska w późniejszej analizie wykorzystującej rozkład teoretyczny.

Na potrzeby niniejszej analizy do punktowej oceny parametrów zastosowano mediany ilorazów szans, z uwagi na znaczną skośność otrzymanych rozkładów *a posteriori*.

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC, (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Model DIC opiera się na pojęciu entropii, w efekcie oferując miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Mając zestaw danych, możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich. Niemniej, w sytuacji, kiedy mniejsza wartość DIC wskazywała na model, którego wyniki były sprzeczne z wynikami porównania bezpośredniego (oraz wartość DIC dla modelu stałego i losowego nie różniła się o więcej niż 5), wybierano model przeciwny. Nie wskazano jednoznacznie na wartość różnicy, która byłaby ważna przy wyborze modelu. Przyjmuje się jednak, że różnica pomiędzy wartością DIC dla modelu stałego i losowego  $>10$  wyklucza model o wyższej wartości DIC, natomiast różnica w zakresie 5- 10 jest uznawana za istotną. [63]

Rankingowanie leków przeprowadzono zgodnie z wartością parametru T. Dla pozytywnych punktów końcowych większa wartość parametru T oznacza wyższą pozycję leku pod względem skuteczności, dla negatywnych punktów końcowych – przeciwnie. [64]

W analizie zastosowano algorytmy MTC zaproponowane przez Adesa, Weltona i Lu [64] i zaimplementowano do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayerowskich. [63] Wartości OR dla ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich OR i ich 95-procentowych przedziałów wiarygodności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki wylosowanej z rozkładu *a posteriori*. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

#### 4.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ( $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

#### 4.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro. [65]

## 5. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

### 5.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych i wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA odnaleziono łącznie 6986 publikacji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (6402 pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 499 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło **16** badań opisanych w **88** publikacjach. Do przeglądu zakwalifikowano także **12** publikacji dotyczących jednoramiennych, wydłużonych faz otwartych randomizowanych badań klinicznych. [66–77] Stopień zgodności pomiędzy analitykami na tym etapie prac wyniósł 100%. [41]

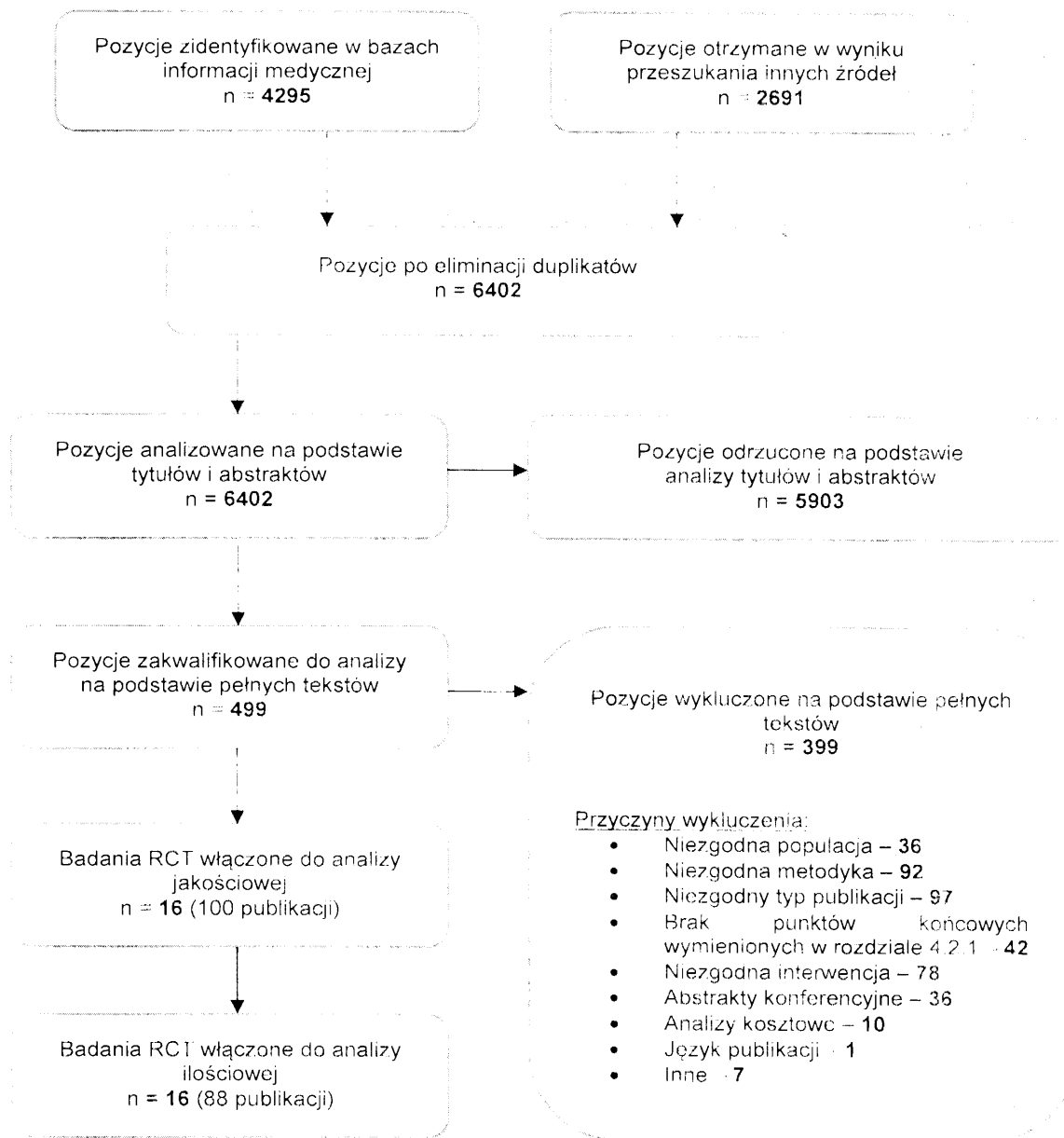
Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących natalizumab z aktywnymi komparatorami. Wśród badań spełniających kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej dostępne były następujące porównania:

- NAT vs PLC: **2** badania RCT (jedno w monoterapii, drugie w terapii dodanej do IFNB),
- FNG: **2** badania RCT (FNG vs PLC, FNG vs IFNB),
- IFNB vs PLC: **6** badań RCT,
- IFNB vs GA: **3** badania RCT,
- GA vs PLC: **3** badania RCT.

Odnaleziono ponadto jedno badanie II fazy dla porównania NAT z PLC w terapii dodanej do GA (GLANCE), przy czym ze względu na niewielką liczbę pacjentów włączoną do badania oraz stosunkowo krótki (6 miesięcy) okres obserwacji wyniki tej pracy nie wnoszą dodatkowych informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu, dlatego nie zostały uwzględnione w głównej części analizy. [78] Charakterystykę oraz wyniki badania GLANCE zamieszczono w Aneksie (Rodz. 5).

Wszystkie badania RCT zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdziale 4.2.7. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA, będącym uaktualnioną wersją schematu QUORUM. [79]

Rysunek 2.  
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



## 5.2. Charakterystyka badań klinicznych

### 5.2.1. NAT vs PLC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono dwa badania porównujące NAT względem PLC, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej.

- AFFIRM (opisane w 16 publikacjach: [80–95]),
- SENTINEL (opisane w 8 publikacjach: [88, 89, 91, 93–97]).

Obie prace zostały zaprojektowane jako randomizowane, zaślepienie próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Wiarygodność tych badań, ocenianą za pomocą skali Jadad, uznano za bardzo wysoką (5/5 możliwych punktów). W obu badaniach lista randomizacyjna wygenerowana została komputerowo z wykorzystaniem systemu głosowego, zapewniając prawidłowe ukrycie kodu alokacji i zachowanie losowego przydziału pacjentów do poszczególnych grup. Rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał zaślepieniu względem pacjentów, badaczy oraz osób oceniających wyniki (potrójne zaślepienie), a jego opis uznano za prawidłowy w obu badaniach. Dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali swój udział w badaniu, wraz z prawidłowym opisem przyczyn tej utraty został przedstawiony w obu badaniach.

W obu pracach pierwszorzędowe punkty końcowe zostały zdefiniowane odrębnie dla rocznej i dwuletniej analizy wyników. Po roku terapii pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość raportowania klinicznie istotnych rzutów SM. Po dwóch latach w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego ocenie poddano skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej progresji choroby wg EDSS. Wszystkie wyniki badania SENTINEL oraz wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AFFIRM analizowano zgodnie z intencją leczenia, czyli z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT). Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu AFFIRM analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną ITT (mITT), uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku. Obie prace zaprojektowane zostały w celu wykazania przewagi natalizumabu nad placebo (analiza typu *superiority*).

Populację docelową obu badań stanowili dorośli pacjenci z RRSM. W badaniu AFFIRM uczestniczyli chorzy o różnym stopniu aktywności SM, nie otrzymujący wcześniejsze terapii LMPCh (populacja ogólna), których przydzielono losowo do grupy stosującej natalizumab w dawce (300 mg raz na 4 tyg.) w monoterapii lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Niezależnie od przydziału do grup wszyscy pacjenci w przypadku wystąpienia rzutu SM podlegali standardowemu postępowaniu, które polegało na podawaniu metyloprednizolonu. Z tego względu grupę otrzymującą placebo należy traktować jako grupę pacjentów leczonych terapią standardową (*best supportive care*, BSC). Łącznie do badania zakwalifikowano 942 pacjentów, wśród których średnia wieku wynosiła 36 lat, a mediana czasu trwania choroby 5 lat. Wyjściowy średni wynik w skali EDSS wynosił w populacji łącznej 2,3 punktu, natomiast liczba rzutów w roku poprzedzającym rekrutację wynosiła średnio 1,52. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z poszczególnych ramion nie różniła się znamienne

statystycznie pomiędzy sobą. Z populacji badania AFFIRM wyodrębniona została retrospektywnie (*post hoc*) podgrupa pacjentów z wysoce aktywną, szybko postępującą postacią RRSM (populacja RES), zdefiniowaną jako  $\geq 2$  rzuty SM na rok przed włączeniem do badania oraz  $\geq 1$  zmiana widoczna w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem. W populacji RES wyjściowe dane demograficzne pacjentów nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Średni wiek w tej subpopulacji wynosił 34,5 (8,42) roku, a mediana czasu od momentu postawienia diagnozy SM była równa 2 lata. Większość pacjentów (75%) doświadczyła 2 rzutów w trakcie roku poprzedzającego rekrutację, pozostali pacjenci doświadczyli  $\geq 3$  rzutów.

W drugim z włączonych do analizy badań (SENTINEL) populację docelową stanowili pacjenci z aktywną chorobą pomimo co najmniej rocznej terapii IFNB (populacja SOT). W jednym ramieniu stosowano natalizumab w dawce 300 mg raz na 4 tyg. w terapii skojarzonej z IFNB-1a, w drugim ramieniu kontynuowano leczenie IFNB. Badanie SENTINEL zostało przedwcześnie przerwane z uwagi na dwa incydenty PML odnotowane w grupie stosującej terapię skojarzoną natalizumabu i interferonu. Ze względu na obawy związane z bezpieczeństwem terapii, schemat kombinacyjny tych dwóch leków nie został dopuszczony do obrotu. W związku z brakiem bardziej wiarygodnych danych pozwalających na bezpośrednie wnioskowanie o efektywności klinicznej natalizumabu w populacji pacjentów SOT w monoterapii, Europejska Agencja ds. Leków uznała za zasadne dopuszczenie NAT w tej populacji chorych, opierając swoją opinię na wnioskach z badania SENTINEL. Z tych samych względów, tj. zgodnie z zasadą najlepszych dostępnych dowodów naukowych, badanie SENTINEL włączono do niniejszej analizy klinicznej. Łącznie w badaniu SENTINEL udział wzięło 1171 pacjentów w średnim wieku 38,9 (7,7) lat oraz medianą czasu trwania choroby wnoszącą 7 lat. Wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił w tej populacji 2,4, a liczba rzutów w ciągu roku poprzedzającego badanie była równa 1,44.

Okres interwencji w obu badaniach sięgał do 116 tyg., z dodatkowym 4-tygodniowym wydłużeniem okresu obserwacji do 120 tyg., przy czym dane w publikacji raportowano po roku oraz po 2 latach leczenia. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC

Badanie	Populacja	Liczebność NAT vs PLC	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	Okres interwencji	Jadad
<b>AFFIRM (NAT vs PLC)</b>	Ogólna	627 vs 315	NIE	36,0 (8,3) / 5,0 <sup>a</sup>	116 tyg.	5/5
	RES	148 vs 61		34,5 (8,42) / 2,0 <sup>a</sup>		
<b>SENTINEL (NAT+IFNB vs IFNB+PLC)</b>	SOT	589 vs 582	TAK (100%)	38,9 (7,7) / 7,0 <sup>a</sup>	116 tyg.	5/5

Dane przedstawiono jako średnia (SD), chybta że podano inaczej;  
a) Mediana

### 5.2.2. IFNB vs PLC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie sześć badań porównujących IFNB względem PLC, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- Knobler 1993 (opisane w 1 publikacji; [98]),
- IMPROVE (opisane w 6 publikacjach; [99–104]),
- IFNB MS (opisane w 6 publikacjach; [105–110]),
- MSCRG (opisane w 8 publikacjach; [111–118]),
- PRISMS (opisane w 10 publikacjach; [119–128]),
- Wroe 2005 (opisane w 1 publikacji; [129]).

Wszystkie odnalezione prace zaprojektowane zostały jako randomizowane, podwójnie lub potrójnie zaślepienie próby kliniczne w układzie grup równoległych. Wiarygodność metodologiczną ocenianą w skali Jadad uznano za średnią (3/5 pkt.) w dwóch przypadkach (IFNB MS, MSCRG,) oraz wysoką (4/5 pkt.) w pozostałych czterech pracach (Knobler 1993, IMPROVE, PRISMS, Wroe 2005). Prawidłowy opis zastosowanej metody randomizacji zamieszczono w badaniach: MSCRG, PRISMS oraz Wroe 2005. Lista randomizacyjna wygenerowana została w tych pracach za pomocą bloków permutowanych (PRISMS oraz Wroe 2005) lub za pomocą metody typu *biased-coin* (MSCRG). Opis rodzaju metody zaślepienia przypisanej interwencji przedstawiono w badaniach: Knobler 1993, IMPROVE oraz IFNB MS. Informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli swój udział w badaniu, zamieszczono we wszystkich publikacjach, jednak przyczyny tej utraty opisano tylko w czterech badaniach (IMPROVE, Knobler 1993, PRISMS oraz Wroe 2005).

Trzy badania zostały ukierunkowane na ocenę wpływu terapii IFNB na częstość rzutów SM. W jednym badaniu (MSCRG) pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do wystąpienia utrwalonej przez 24 tyg. progresji choroby, w pozostałych oceniano aktywność zmian w obrazach MRI (IMPROVE) lub bezpieczeństwo terapii (Wroe 2005). Wyniki w większości prac analizowano zgodnie z intencją leczenia. Wszystkie badania ukierunkowano na detekcję przewagi ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*).

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili dorośli pacjenci z RRSM o różnym stopniu aktywności choroby, którzy nie otrzymywali wcześniejszej terapii modyfikującej jej przebieg. W żadnym badaniu nie wyodrębniono populacji z wysoce aktywną, szybko postępującą SM (populacja RES). Łącznie w badaniach udział wzięło 1399 pacjentów w średnim wieku od 34,4 do 36,8 roku oraz średnim czasem trwania choroby wahającym się od 4,3 do 6,5 roku. Wyjściowy stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS wahał się od 2,4 do 2,98, liczba rzutów w roku poprzedzającym badanie mieściła się w granicach od 1,2 do 3,5. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów.

We wszystkich badaniach interferony stosowano w monoterapii zgodnie z dawkami zarejestrowanymi. W trzech badaniach stosowano IFNB-1b (Betaseron), w pozostałych IFNB-1a (w dwóch Rebif, w jednym Avonex). W dwóch badaniach (Knobler 1993 oraz Wroe 2005) wprowadzono wydłużoną



fazę ustalania dawki. W badaniu Knobler 1993 pacjentów wyjściowo zrandomizowano do czterech różnych dawek IFNB stosowanych przez okres 6 miesięcy, po którym wszyscy pacjenci przeszli do ramienia z jedną ustaloną dawką. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawki zarejestrowanej. W drugiej z prac (Wroe 2005) ocenie poddano dwa sposoby ustalania dawki IFNB, poprzez szybkie (standardowe) oraz stopniowe (wydłużone) miareczkowanie. Badanie ukierunkowane zostało wyłącznie na ocenę bezpieczeństwa terapii. Okres obserwacji badań wahał się od 3 mies. do 5 lat.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 13).

Tabela 13.  
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla IFNB vs PLC

Badanie	Populacja	Liczebność IFNB vs PLC	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	Okres interwencji	Jadad
IMPROVE		120 vs 60	NIE	34,4 (8,8) / > 1 <sup>a</sup>	16 tyg.	4/5
IFNB MS		124 vs 123	NIE	35,6 (6,7) / 4,3 (3,9)	3–5 lat <sup>a</sup>	3/5
MSCRG		158 vs 143	NIE	36,7 (7,4) / 8,5 (5,8)	104 tyg.	3/5
Knobler 1993	Ogólna	6 vs 7	NIE	34,9 / 5,7	6 mies.	4/5
PRISMS		373 vs 187	NIE	34,9 <sup>b</sup> / 5,3 [2,3 – 10,0] <sup>b</sup>	2 lata	4/5
Wroe 2005		65 vs 33	NIE	36 [19-56] / bd	3 mies.	4/5

Dane przedstawiono jako średnia +/- (SD) lub [zakres], chyba że podano inaczej.

a) Pacjenci wcześniej zrekrutowani otrzymywali oceniane interwencje przez dłuższy okres.

b) Mediana +/- [zakres]; minimalny czas trwania SM określony w kryteriach włączenia.

### 5.2.3. GA vs PLC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie trzy badania porównujące GA względem PLC, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- Bornstein 1987 (opisane w 2 publikacjach; [130, 131]),
- Comi 2001 (opisane w 4 publikacjach; [132–135]),
- Johnson 1995 (opisane w 3 publikacjach; [136–138]).

Wszystkie wymienione powyżej prace zostały zaprojektowane jako randomizowane, podwójnie zaślepione próby kliniczne. Wiarygodność jednego badania (Comi 2001) uznano za bardzo wysoką w skali Jadad (5/5 pkt.), jakość pozostałych prac oceniona została jako niska tj. 2/5 pkt. (Johnson 1995), lub średnia, tj. 3/5 pkt. (Bornstein 1987). W dwóch pracach przedstawiono prawidłowy opis zastosowanej metody randomizacji, w jednej (Bornstein 1987) przy tworzeniu listy randomizacyjnej zastosowano metodę minimalizacji, w drugiej (Comi 2001) kod alokacji wygenerowany został w sposób komputerowy. Tylko w jednej pracy (Comi 2001) zamieszczono opis świadczący o podtrzymaniu zaślepienia przez cały okres interwencji. Liczbę pacjentów utraconych z okresu

obserwacji przedstawiono we wszystkich pracach, przy czym przyczyny przedwczesnego przerwania terapii zostały szczegółowo opisane tylko w jednym badaniu (Comi 2001).

Badania Bornstein 1987 oraz Johnson 1995 ukierunkowane zostały na ocenę częstości rzutów SM. W pracy Comi 2001 pierwszorzędnym punktem końcowym była liczba zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI. Uzyskane wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT) w pracach Comi 2001 oraz Johnson 1995, natomiast w badaniu Bornstein 1987 analiza uwzględniała wszystkich pacjentów, dla których dostępne były dane (miTT). Wszystkie prace ukierunkowane zostały na wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*).

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili dorośli pacjenci z RRSM o różnym stopniu aktywności choroby, którzy nie stosowali wcześniej innych, dostępnych wówczas terapii modyfikujących jej przebieg<sup>1</sup>. W żadnym badaniu nie wyodrębniono populacji z wysoce aktywną, szybko postępującą SM (populacja RES). Łącznie we wszystkich trzech próbach udział wzięło 730 pacjentów, w średnim wieku wahającym się od 30,5 do 34,4 roku oraz średnim czasem trwania choroby wynoszącym od 5,7 do 8,1 roku. Wyjściowy wynik w skali EDSS mieścił się w granicach od 2,4 do 2,9. Średnia liczba rzutów w przeliczeniu na dwa lata wynosiła od 2,6 do 3,9. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów.

We wszystkich badaniach GA stosowano w monoterapii, w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. 20 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Okres interwencji wahał się od 9 do 35 miesięcy. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 14).

Tabela 14.  
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla GA vs PLC

Badanie	Populacja	Liczebność GA vs PLC	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	Okres interwencji	Jadad
Bornstein 1987		25 vs 25	NIE	30,5 (bd) / 5,7 (bd)	24 mies.	3/5
Comi 2001	Ogólna	119 vs 120	NIE	34,0 (7,4) / 8,1 (5,5)	9 mies.	5/5
Johnson 1995		125 vs 126	NIE	34,4 (6,2) / 6,9 (5,0)	≤35 mies.	2/5

Dane przedstawiono jako średnia +/- (SD), chyba że podano inaczej.

#### 5.2.4. IFNB vs GA

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie trzy badania porównujące IFNB względem GA, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- BEYOND (opisane w 4 publikacjach; [139–142]),
- REGARD (opisane w 1 publikacji; [143]).

<sup>1</sup>W momencie przeprowadzania badań Bornstein 1987 oraz Johnson 1995 na rynku nie były obecne interferony beta zarejestrowane w SM, w związku z tym kryteria wykluczenia nie uwzględniają tych leków, można jednak przyjąć, że żaden pacjent z tych badań nie stosował IFNB.

- Calabrese 2011 (opisane w 2 publikacjach; [144, 145]).

Wszystkie badania zaprojektowano w schemacie randomizowanych, otwartych prób klinicznych, których wiarygodność w skali Jadad oceniano na średnią (3/5 pkt; REGARD) lub niską (2/5 pkt; BEYOND oraz Calabrese 2011). Przyczyną obniżenia punktacji za jakość metodologiczną był brak zaślepienia rodzaju otrzymywanej interwencji, wynikający w tym przypadku z odmiennego, łatwo odróżnialnego profilu bezpieczeństwa obu leków. Opis randomizacji uznano za prawidłowy we wszystkich pracach. Lista randomizacyjna wygenerowana została centralnie z wykorzystaniem systemu komputerowego, zapewniając poprawne ukrycie kodu alokacji. Informacje dotyczące odsetka pacjentów utraconych z badania zamieszczono we wszystkich pracach, natomiast przyczyny utraty opisano w sposób prawidłowy tylko w jednej z nich (REGARD).

W pracach REGARD i BEYOND pierwszorzędowe punkty końcowe związane były z oceną wpływu poszczególnych terapii na częstość rzutów SM. Głównym celem badania Calabrese 2011 była analiza częstości pojawiania się nowych zmian zapalnych w obrębie kory mózgowej, drugorzędowo natomiast oceniano wpływ terapii na rzuty oraz progresję SM. Wyniki w pracy BEYOND oraz dane dotyczące bezpieczeństwa raportowanego w pracy REGARD analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), obejmującą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Skuteczność w badaniu REGARD analizowano w populacji leczonej zgodnie z intencją leczenia (ITT) oraz w populacji leczonej zgodnie z protokołem badania (PP). W badaniu Calabrese 2011 wyniki prezentowano wyłącznie dla pacjentów, którzy nie zostali utraceni z 2-letniego okresu obserwacji. Siła statystyczna wszystkich badań ukierunkowana została na detekcję braku równoważności pomiędzy porównywanymi interwencjami (analiza typu *non-equivalency*).

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili dorośli pacjenci z RRSM. Do badań kwalifikowano pacjentów o różnym stopniu aktywności choroby, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii modyfikującej przebieg choroby (populacja ogólna). W żadnym badaniu nie wyodrębniano populacji z wysoką aktywnością szybko postępującego SM (populacja RES). Łącznie w badaniach udział wzięło 2250 pacjentów, w średnim wieku wynoszącym od 35,6 do 36,7 roku oraz ze średnim czasem trwania choroby mieszczącym się w granicach od 5,2 do 6,2 roku. Wyjściowy poziom niepełnosprawności pacjentów mierzony w skali EDSS wynosił od 2,0 do 2,3. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów.

Badania BEYOND i REGARD zaprojektowano w schematach dwuramiennych. W pracy Calabrese 2011 wyróżniono 3 ramiona, w dwóch stosowano różne IFNB (w podaniu domięśniowym lub podskórnym), w trzecim – GA. We wszystkich pracach oceniane interwencje stosowano w dawkach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi. Okres interwencji we wszystkich badaniach wynosił 24 mies. Szczegóły z zakresu charakterystyki badań przedstawiono w Aneksie, poniżej zebrano natomiast najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 15)

Tabela 15.  
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla IFNB vs GA

Badanie	Populacja	Liczebność IFNB vs GA	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	Okres interwencji	Jadad
BEYOND		897 vs 448	NIE	35,6 [27-43] / 5,2 [1-7]	24 mies.	2/5
Calabrese 2011	Ogólna	93 vs 48	NIE	36,5 (9,7) / 5,5 (5,4)	24 mies.	2/5
REGARD		386 vs 378	NIE	36,7 (9,6) / 6,2 (6,7)	24 mies.	3/5

Dane przedstawiono jako średnia +/- (SD) chyba że podano inaczej

### 5.2.5. FNG vs PLC

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono jedno badanie oceniające FNG względem PLC spełniające kryteria włączenia do analizy (FREEDOMS), opisane w 14 publikacjach. [146–159]

Badanie to zaprojektowane zostało jako randomizowana, potrójnie zaślepiena próba kliniczna przeprowadzona w schemacie grup równoległych, której wiarygodność w skali Jadad uznano za bardzo wysoką (5/5 punktów). Lista randomizacyjna wygenerowana została centralnie za pomocą metody bloków permutowanych. Pacjentów stratyfikowano ze względu na ośrodek badawczy, w którym zostali zrekrutowani. Ukrycie kodu alokacji uznano za prawidłowe, podobnie jak opis zastosowanej metody zaślepienia. W publikacji zamieszczono pełną informację dotyczącą odsetka pacjentów przedwcześnie utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn utraty.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była roczna częstość rzutów SM. Wyniki analizowano w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT). Testowana hipoteza zerowa zakładała równoważność ocenianej interwencji oraz grupy kontrolnej w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego (analiza typu *equivalency*). Docelowa wielkość próby została ustalona tak, aby zapewnić 95-procentową siłę detekcji, umożliwiającą wykrycie różnic pomiędzy porównywanymi grupami i tym samym odrzucenie hipotezy zerowej.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RRSM niezależnie od stopnia aktywności choroby, zarówno wcześniej nieleczeni, jak również stosujący w przeszłości LMPCh (populacja ogólna / populacja SOT). Łącznie w badaniu udział wzięło 843 pacjentów w średnim wieku wynoszącym 36,9 (8,7) roku oraz ze średnim czasem trwania choroby równym 8,0 lat. Wyjściowy poziom niepełnosprawności oceniany w skali EDSS wynosił średnio 2,4 pkt., a średnia liczba rzutów raportowana w odniesieniu do ostatniego roku oraz dwóch ostatnich lat poprzedzających badanie wynosiła odpowiednio 1,5 oraz 2,1. Wcześniejsze stosowanie LMPCh w wywiadzie stwierdzono u 41,5% pacjentów. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów.

Dodatkowo na prośbę EMA została przeprowadzona analiza *post hoc*, w ramach której wyodrębniono podgrupę pacjentów z szybko postępującą chorobą (RES) oraz kilka bardziej szczegółowych wariantów populacji pacjentów wcześniej leczonych LMPCh, w tym min. podgrupę zgodną ze

wskazaniem rejestracyjnym FNG (po niepowodzeniu IFNB, zdefiniowanym jako  $\geq 1$  rzut SM oraz  $\geq 9$  hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub  $\geq 1$  zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu). Szczegółowe definicje wyodrębnionych na drodze retrospektywnej podgrup zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego, Tabela 78).

Badanie zostało zaprojektowane w schemacie trójramiennym, w którym grupę kontrolną stanowiło placebo, natomiast ocenianą interwencję stosowano w dwóch osobnych ramionach, różniących się wielkością dawki (0,5 mg lub 1,25 mg). Do analizy klinicznej włączono tylko wyniki dla dawki zarejestrowanej, tj. 0,5 mg w podaniu doustnym raz na dobę. Okres interwencji w badaniu FREEDOMS wynosił 24 miesiące. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla FNG vs PLC

Badanie	Populacja	Nb vs Nk	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	Okres interwencji	Jadad
FREEDOMS	Ogólna / SOT/ RES	425 vs 418	TAK (41,5%) / NIE	36,9 (8,7) / 8,0 (6,5)	24 mies.	5/5

### 5.2.6. FNG vs IFNB

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono jedno badanie oceniające FNG względem IFNB, które spełniało kryteria włączenia do analizy (TRANSFORMS), opisane w 12 publikacjach; [150, 154, 156, 158, 160–167]).

Badanie TRANSFORMS zaprojektowano jako randomizowaną, potrójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie grup równoległych, a jego wiarygodność oceniono jako wysoką (5/5 pkt. w skali Jadad). Kod alokacji wygenerowano metodą blokową z wykorzystaniem systemu głosowego, zapewniającego poprawne zaszyfrowanie listy randomizacyjnej. Pacjentów stratyfikowano ze względu na ośrodek badawczy, w którym zostali zrekrutowani. Opis zastosowanej metody zaślepienia został uznany za prawidłowy. W badaniu przedstawiono pełną informację dotyczącą odsetka pacjentów przedwcześnie utraconych z badania wraz z podaniem wszystkich przyczyn tej utraty.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była roczna częstość rzutów SM. Wyniki analizowano w zgodzie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), obejmującą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Przeprowadzono również analizę w podgrupie pacjentów wyodrębnionych (w sposób retrospektywny) ze względu na wcześniejsze LMPCh. Testowana hipoteza wyjściowa zakładała równoważność porównywanych interwencji w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego (analiza typu *equivalency*). Docelowa wielkość próby została ustalona tak, aby zapewnić 95-procentową siłę detekcji, umożliwiającą wykrycie różnic pomiędzy porównywanymi grupami i tym samym odrzucenie hipotezy zerowej.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RRSM, o zróżnicowanym stopniu aktywności, w tym część pacjentów posiadała chorobę aktywną pomimo wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg SM (populacja ogólna / populacja SOT). Łącznie w badaniu udział wzięło 866 pacjentów, w średnim wieku wynoszącym 36,3 (8,6) roku oraz ze średnim czasem trwania choroby równym 7,4 roku. Wyjściowy stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS wynosił średnio 2,2 pkt., a średnia liczba rzutów raportowana w odniesieniu do ostatniego roku oraz ostatnich dwóch lat poprzedzających badanie wynosiła odpowiednio 1,5 oraz 2,3. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów. Wcześniejsze LMPCh w wywiadzie stwierdzono u 55,8% pacjentów. Podobnie jak w przypadku badania FREEDOMS również pracy porównującej FNG vs IFNB wyodrębnione zostały na prośbę EMA podgrupy pacjentów wcześniej leczonych LMPCh (SOT) oraz pacjenci wcześniej nieleczeni z wysoką aktywnością choroby (RES). Szczegółowe definicje wyodrębnionych na drodze retrospektywnej podgrup zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego, Tabela 78).

Badanie zaprojektowano w schemacie trójramiennym. Fingolimod stosowano w dwóch różnych dawkach tj. 0,5 mg lub 1,25 mg w podaniu doustnym raz na dobę (w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawki zarejestrowanej). W grupie kontrolnej stosowano IFNB-1a (Avonex®) w dawce 30 µg raz na tydzień. Okres interwencji wynosił 12 mies. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 17).

Tabela 17.  
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla FNG vs IFNB

Badanie	Populacja	Nb vs Nk	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	Okres interwencji	Jadad
TRANSFORMS	Ogólna / SOT/ RES	431 vs 435	TAK (55,8%) / NIE	36,3 (8,6) / 7,4 (6,2)	12 mies.	5/5

### 5.3. Ocena homogeniczności badań

W ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej do analizy zakwalifikowano łącznie 16 badań, w tym 2 dla porównania NAI vs PLC (w monoterapii lub terapii skojarzonej z IFNB) oraz 14 badań porównujących pozostałe interwencje ze sobą lub z placebo. W związku z brakiem badań oceniających bezpośrednio natalizumab względem wybranych aktywnych komparatorów (IFNB, GA, FNG) konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów na podstawie dostępnych doniesień naukowych poprzedzono analizą homogeniczności odnalezionych badań. W pierwszej kolejności sprawdzano czy badania różnią się od siebie znacząco w obszarze metodyki oraz populacji docelowej, a następnie sprawdzano zgodność w zakresie analizowanych punktów końcowych.

### 5.3.1. Metodyka

Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W większości prac zastosowano metodę podwójnego lub potrójnego zaślepienia otrzymywanych interwencji. Wyjątek stanowiły badania porównujące IFNB względem GA, w których rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. Jakość metodologiczna badań w skali Jadad, oceniającej obecność oraz poprawność metod randomizacji i zaślepienia oraz poprawność raportowania utraty z badania, była zróżnicowana pomiędzy poszczególnymi próbami, wahając się od niskiej (trzy badania) do bardzo wysokiej (pięć badań).

Tylko trzy prace przeprowadzono na małych liczebnie próbach (< 100 pacjentów), w tym dwóch dla porównania IFNB z placebo (Knobler 1993, Wroe 2005) oraz jednej porównującej GA względem placebo (Bornstein 1987). Okres interwencji był zbliżony w większości prac, oscylując wokół 24 miesięcy, a wyniki raportowano najczęściej po 12 oraz 24 miesiącach. Wyjątek stanowią trzy badania porównujące IFNB vs PLC, w tym: Knobler 1993 (6 mies.), IMPROVE (4 mies.), Wroe 2005 (3 mies.), jedno badanie porównujące GA vs PLC: Comi 2001 (9 mies.) oraz jedno badanie porównujące FNG vs IFNB: TRANSFORMS (12 mies.). Porównanie pośrednie możliwe było tylko w odniesieniu do badań o zbliżonych okresach raportowania danych, czyli dla 12 oraz 24 miesięcy.

Wszystkie badania ukierunkowano na detekcję różnic pomiędzy porównywanymi grupami. W badaniach dla fingolimodu testowana hipoteza zerowa zakładała brak różnic w efektywności klinicznej ocenianych interwencji, jednakże wielkość próby zapewniała wystarczającą siłę statystyczną do wykrycia różnic pomiędzy porównywanymi grupami. W większości badań wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia, zakładając włączenie wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W części prac estymacja efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną ITT, polegającą na uwzględnianiu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

Tabela 18.  
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie	Schemat badania		Liczba pacjentów <sup>a</sup>	Okres interwencji [mies.]	Okres raportowania danych [mies.]	Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników		Jadad
		RCT	Zaślepienie					Sk	Bp	
AFFIRM	NAT vs PLC	TAK	TAK	627 vs 315	~27 <sup>b</sup>	12; 24	Superiority	ITT	mITT	5/5
SENTINEL	NAT + IFNB vs IFNB + PLC	TAK	TAK	589 vs 582	~27 <sup>b</sup>	12; 24	Superiority	ITT	ITT	5/5
Knobler 1993	IFNB vs PLC	TAK	TAK	6 vs 7	6	6	Superiority	ITT	PP	4/5
IMPROVE	IFNB vs PLC	TAK	TAK	120 vs 60	~4	~4	Superiority	ITT	ITT	4/5
IFNB MS	IFNB vs PLC	TAK	TAK	124 vs 123	~24-60	12, 24, 36, 60	Superiority	ITT	ITT	3/5
MSCRG	IFNB vs PLC	TAK	TAK	156 vs 143	~24	12; 24	Superiority	ITT/mITT	ITT	3/5
PRISMS	IFNB vs PLC	TAK	TAK	189 vs 184	24	12; 24	Superiority	ITT	ITT	4/5
Wroe 2005	IFNB vs PLC	TAK	TAK	65 vs 33	3	3	Superiority	ITT	ITT	4/5
Bornstein 1987	GA vs PLC	TAK	TAK	25 vs 25	24	24	Superiority	mITT	mITT	3/5
Comi 2001	GA vs PLC	TAK	TAK	119 vs 120	9	9	Superiority	ITT/PP	ITT	5/5
Johnson 1995	GA vs PLC	TAK	TAK	125 vs 126	24	24; 35	Superiority	ITT	ITT	2/5
BEYOND	IFNB vs GA	TAK	NIE	897 vs 448	24	24	Non-equivalency	mITT	mITT	2/5
Calabrese 2012	IFNB vs GA	TAK	NIE	93 vs 48	24	24	Non-equivalency	mITT	mITT	2/5
REGARD	IFNB vs GA	TAK	NIE	386 vs 378	~24	~24	Non-equivalency	ITT / PP	mITT	3/5
FREEDOMS	FNG vs PLC	TAK	TAK	425 vs 418	24	24	Equivalence <sup>c</sup>	ITT	ITT	5/5
TRANSFORMS	FNG vs IFNB	TAK	TAK	431 vs 435	12	12	Equivalence <sup>c</sup>	mITT	mITT	5/5

Sk – analiza skuteczności; Bp – analiza bezpieczeństwa; *superiority* – wykazanie przewagi technologii ocenianej nad opcjonalną; *equivalency* – wykazanie równoważności technologii ocenianej i opcjonalnej; *non-equivalency* – wykazanie braku równoważności technologii ocenianej i opcjonalnej.

a) W grupach włączonych do analizy klinicznej (interwencje w dawkach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi).

b) Hipoteza alternatywna, ukierunkowana na wykazanie różnic.

c) Wyniki raportowano dla roku (12 mies.) i 2 lat (24 mies.).



### 5.3.2. Populacja

We wszystkich pracach uczestniczyli dorośli pacjenci z potwierdzoną, wg obowiązujących w danym okresie czasu kryteriów, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego. Do badań rekrutowano pacjentów z wyjściowym wynikiem skali EDSS wynoszącym 0–5 pkt. oraz  $\geq 1$  udokumentowanym rzutem SM w ciągu roku poprzedzającego skrining lub z  $\geq 2$  rzutami w trakcie dwóch lat przed włączeniem do badania. Szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji pacjentów do poszczególnych badań przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego, Rozdz. 2).

We wszystkich badaniach przeważał odsetek kobiet. Średni wiek pacjentów z poszczególnych badań był zbliżony i mieścił się w granicach od 30,0 do 39,1 roku. W żadnej pracy średni czas trwania choroby był nie krótszy niż 4 lata i nie dłuższy niż 8,3 roku. Największe obciążenie chorobą mierzone czasem jej trwania raportowano w badaniach dla fingolimodu (FREEDOMS, TRANSFORMS) oraz badaniach dla GA (Comi 2001, Johnson 1995). Nie obserwowano natomiast zależności pomiędzy czasem trwania choroby a innymi parametrami świadczącymi o stopniu jej klinicznego zaawansowania. Średni wyjściowy wynik w skali EDSS był zbliżony pomiędzy populacjami z poszczególnych badań, wahając się od 1,9 do 3,1, a średnia liczba rzutów w ciągu dwóch lat mieściła się w granicach 2–4 (Tabela 19).

W większości badań kryteria kwalifikacji dopuszczały udział pacjentów w różnym stopniu aktywności choroby, którzy nie stosowali uprzednio terapii modyfikującej przebieg choroby (populacja ogólna). Pod tym względem w przeważającej liczbie badań populacja była homogenna. Wyjątek stanowią trzy prace, w tym jedna dla porównania NAT + INB vs IFNB + PLC, w której wszyscy pacjenci byli uprzednio nieskutecznie leczeni IFNB (SENTINEL), oraz dwie dotyczące fingolimodu, w których niespełna 50% chorych uprzednio otrzymywało LMPCh. W badaniach dla fingolimodu przeprowadzono analizę w warstwach z podziałem na I oraz II linię terapii. Dane dla pierwszorzędowego punktu końcowego (roczna częstość rzutów SM) wskazują, że różnica w uzyskiwanym efekcie zdrowotnym była zbliżona zarówno w populacji ogólnej, jak również w podgrupie wcześniej leczonej (SOT). Wyniki uzyskane w badaniu FREEDOMS wynosiły odpowiednio:  $MD_{ARR} = -0,25 [-0,40; -0,10]$  oraz  $MD_{ARR} = -0,17 [-0,27; -0,07]$ , a w badaniu TRANSFORMS  $MD_{ARR} = -0,16 [-0,28; -0,04]$  oraz  $MD_{ARR} = -0,27 [-0,40; -0,14]$ . Wydaje się zatem, że uwzględnienie w porównaniu pośrednim badań dla fingolimodu (populacja mieszana), jak również badań dla innych opcji terapeutycznych z populacjami niestosującymi wcześniejszej terapii (populacja ogólna) nie będzie stanowiło istotnego czynnika zakłócającego uzyskiwane rezultaty.

W badaniu AFFIRM porównującym NAT względem PLC wyodrębniono retrospektywnie (*post hoc*) podgrupę chorych z szybko postępującą chorobą o wysokiej aktywności (populacja RES). Analogiczna subpopulacja została zdefiniowana w badaniach dla FNG. Nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę skuteczności pozostałych leków w tej grupie pacjentów. Z tego względu porównanie pośrednie NAT będzie możliwe jedynie z fingolimodem. Należy jednak mieć na uwadze,

że będzie się ono wiązało ze znacznymi ograniczeniami metodycznymi wynikającymi z małych liczebnie prób, które dodatkowo wyodrębniano na drodze retrospektywnej, a zatem niosącej ze sobą znaczne ryzyko zniesienia efektu równomiernego rozkładu czynników zakłócających osiąganego w procesie randomizacji. Dodatkowo nie było możliwe przeprowadzenie oceny homogeniczności prób badanych w grupach NAT oraz FNG ze względu na brak danych demograficznych populacji RES dla FNG. Na skutek wspomnianych ograniczeń uzyskane wyniki obarczone są dużym ryzykiem błędu oszacowania.

Dane dotyczące populacji pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo stosowania terapii modyfikującej przebieg SM (populacja SOT) są również ograniczone. W przypadku NAT pochodzą one z badania, w którym lek ten stosowano w schemacie skojarzonym z IFNB, a zatem poza wskazaniem rejestracyjnym. Na populację SOT składała się również część pacjentów z badań dla FNG (do 50% w obu badaniach), w tym przypadku pacjenci stosowali jednak monoterapię, a zatem odmienny schemat terapeutyczny niż w przypadku natalizumabu, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. W żadnym badaniu dla pozostałych komparatorów nie kwalifikowano pacjentów otrzymujących oceniane interwencje w II linii leczenia.

### **5.3.3. Komparatory**

We włączonych do analizy klinicznej badaniach natalizumab porównywano z placebo w monoterapii (AFFIRM) lub terapii skojarzonej z interferonami (SENTINEL). W badaniach dla komparatorów oceniane interwencje stosowano w monoterapii, a grupę kontrolną stanowiło placebo lub IFNB. Wspólną grupą referencyjną dla NAT oraz wszystkich komparatorów stanowi placebo w monoterapii. Badania, w których w ramieniu kontrolnym podawano IFNB, umożliwiają rozbudowanie sieci połączeń pomiędzy poszczególnymi interwencjami w ramach porównania pośredniego metodą MTC.



Badanie	Porównanie	Populacja	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn	Czas trwania choroby w latach	Wyjściowa liczba rzutów		Wyjściowy wynik EDSS	Wcześniejsze LMPCh (%)
						na rok	na 2 lata <sup>a</sup>		
		RES	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0%

Dane raportowano jako średnia +/- SD, chyba że podano inaczej.

a) W przypadku braku danych w badaniach korzystano z raportu NICE (Asania 2011).

b) Mediana.

c) Wartości podane dla 1 roku przed rozpoczęciem badania.

d) Raportowane w postaci odsetka pacjentów z konkretną liczbą rzutów.

e) Wszyscy pacjenci leczeni wcześniej IFNB, f) w tym: IFNB: 49,2%; GA: 14,3%; NAT: 0,6%.

g) Wyodrębniona *post hoc*.

h) Dane z raportu FDA dla populacji FNG = 429, IFNB = 431.

#### 5.3.4. Punkty końcowe

W większości włączonych do analizy prac pierwszorzędowe punkty końcowe oceniały wpływ terapii na redukcję rzutów choroby lub jej progresję mierzoną w skali EDSS. Z tego względu w analizie homogeniczności przedstawiono definicje obu punktów końcowych z poszczególnych badań (Tabela 20).

Rzuty choroby definiowane były jako nowe lub pogarszające się stany neurologiczne związane z SM. We wszystkich pracach z definicji rzutów wykluczano objawy związane z gorączką lub infekcją. Czas utrzymywania się obserwowanego stanu klinicznego we wszystkich pracach nie mógł być krótszy niż 24 godz., przy czym w części badań kryteria określone w definicji rzutu narzucały konieczność utrzymywania się symptomów zaburzeń neurologicznych przez co najmniej 48 godz. (MRSCRG, Bornstein 1987, Johnson 1995, Comi 2001, REGARD). W części badań definicja obiektywnej oceny wystąpienia rzutu SM zakładała, że pojawienie się nowych zaburzeń neurologicznych powinno pozostawać w korelacji z pogorszeniem wyniku w skali EDSS w jednym z układów czynnościowych (z wyłączeniem funkcji jelita grubego, pęcherza moczowego lub funkcji kognitywnych). Wydaje się mało prawdopodobne, aby zaobserwowane różnice w kryteriach rozpoznania rzutów pomiędzy badaniami mogły być źródłem heterogeniczności wyników.

Progresję choroby we wszystkich pracach oceniano za pomocą skali EDSS. We wszystkich badaniach progresję definiowano jako utrwalone pogorszenie wyniku w skali EDSS o  $\geq 1$  pkt., z nielicznymi wyjątkami w części badań w odniesieniu do pacjentów z wyjściowym łagodniejszym przebiegiem SM (EDSS równe 0), u których progresję definiowano jako spadek o  $\geq 1,5$  pkt. oraz w odniesieniu do pacjentów z najcięższym dopuszczonym w kryteriach kwalifikacji przebiegiem SM (EDSS równe 5,5), u których progresję zdefiniowano jako spadek wyniku o 0,5 pkt. Spadek wyniku musiał utrzymywać się przez  $\geq 3$  mies. lub  $\geq 6$  mies.

Dodatkowo w badaniach oceniano również postęp radiologiczny choroby, mierzony liczbą nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI. Sposób raportowania danych różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami w zbyt znacznym stopniu, aby umożliwić przeprowadzenie porównania pośredniego. Jakość życia oceniano tylko w części badań, we wszystkich za pomocą różnych narzędzi (SF-36 w badaniu dla natalizumabu, PRIMSU w badaniu dla fingolimodu oraz SIP w badaniach dla interferonów), co uniemożliwia porównanie względem siebie uzyskanych wyników i tym samym porównawcze wnioskowanie o wpływie poszczególnych interwencji na zmianę jakości życia populacji badanej.

Tabela 20.

Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Porównanie	Badanie	Rzuty choroby	Progresja choroby <sup>a</sup>
NAT vs PLC	AFFIRM	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających $\geq 24$ godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa.	Utrzymujący się przez 12 tyg. (w analizie wrażliwości 24 tyg.) wzrost EDSS o $\geq 1$ pkt przy wyjściowej wartości $\geq 1$ lub wzrost o $\geq 1,5$ przy wyjściowej wartości EDSS 0. Progresja nie mogła być potwierdzona w trakcie rzutu.
NAT +IFNB vs IFNB +PLC	SENTINEL	Wystąpienie nowego, niezwiązanego z gorączką, trwającego $\geq 24$ godz. zaburzenia neurologicznego u pacjentów, których wcześniejszy status neurologiczny był stabilny przez $\geq 30$ dni.	Nie oceniano
	Knobler 1993		Nie oceniano
	IMPROVE	Brak informacji w badaniu	Brak informacji w badaniu
	IFNB MS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z SM, z towarzyszącym adekwatnym zaburzeniem neurologicznym, trwające $\geq 24$ godz., przy braku gorączki i poprzedzone $\geq 30$ dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. Stwierdzenie rzutu było jednoznaczne z tym, że wg badacza pojawiła się $\geq 1$ nowa zmiana w obrazie MRI lub nastąpiło powiększenie już istniejącej.	Wzrost o $\geq 1$ pkt w skali EDSS, utrzymujący się $\geq 6$ mies.
IFNB vs PLC	PRISMS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z aktywnością SM, trwające $\geq 24$ godz., poprzedzone $\geq 30$ dniami, w których stan pacjenta był stabilny lub poprawiający się.	Pogorszenie wyniku EDSS o $\geq 1$ , utrzymujące się $\geq 3$ mies
	MSCRG	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego, trwające $\geq 48$ godz., u pacjenta, którego stan neurologiczny był stabilny lub poprawiający się przez $\geq 30$ dni, połączone z obiektywną zmianą w ocenie neurologicznej (pogorszenie o 0,5 pkt. w skali EDSS lub o $\geq 1$ pkt w układach czynnościowych dotyczących układu piramidowego, mózdzku, pnia mózgu lub czynności narządu wzroku).	Pogorszenie wyniku EDSS o $\geq 1$ , utrzymujące się $\geq 6$ mies
	Wroe 2005	Wystąpienie nowego, niezwiązanego z gorączką, infekcją lub odstawieniem kortykosteroidów, ostrego lub podostrego, trwającego $\geq 24$ godz. zaburzenia neurologicznego u pacjentów, których wcześniejszy status neurologiczny był stabilny przez $\geq 30$ dni.	Nie oceniano
GA vs PLC	Bornstein 1987	Nagie wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów, utrzymujące się $\geq 48$ godz., potwierdzone przez obiektywne zmiany w badaniu neurologicznym, obejmujące wzrost o $\geq 1$ stopień w jednym z ośmiu układów czynnościowych lub skali EDSS.	Zmiana o $\geq 1$ pkt w skali EDSS, utrzymująca się $\geq 3$ mies.
	Johnson 1995	Wystąpienie lub ponowne pojawienie się $\geq 1$ zaburzenia neurologicznego	Zmiana o $\geq 1$ pkt w skali EDSS utrzymująca się $\geq 3$ mies.

Porównanie	Badanie	Rzuty choroby	Progresja choroby <sup>a</sup>
	Comi 2001	utrzymującego się $\geq 48$ godz. bezpośrednio poprzedzonego przez relatywnie stabilny lub poprawiający się stan neurologiczny trwający $\geq 30$ dni, potwierdzone przez obiektywne zmiany w badaniu neurologicznym obejmujące wzrost o $\geq 0,5$ stopnia w skali EDSS, $\geq 2$ pkt. w 1 z 7 układów czynnościowych lub $\geq 1$ pkt w $\geq 2$ układach czynnościowych. Zdarzenia z wystąpieniem gorączki nie były uznawane za rzuty choroby. Za zmiany w skali EDSS lub układach czynnościowych nie mogła być odpowiedzialna obecność zaburzeń dotyczących tylko czynności jelita grubego i pęcherza moczowego lub funkcji kognitywnych.	Nie oceniano
	REGARD	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego utrzymujące się $\geq 48$ godz., bez gorączki, z lub bez zmian w skali EDSS	Analiza <i>post hoc</i> zgodnie z którą progresję oznaczał utrzymujący się przez 6 mies. wzrost EDSS o odpowiednio $\geq 1,5$ pkt. przy wartości wyjściowej 0; o 1 pkt. przy wartościach 0,5–4,5 oraz 0,5 pkt. przy wartości wyjściowej 5.
IFNB vs GA	BEYOND	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, trwających $\geq 24$ godz., oddzielonych od poprzedniego zdarzenia o co najmniej 30 dni, bez wystąpienia gorączki lub infekcji, związane ze wzrostem punktacji EDSS lub oceny układów czynnościowych.	Zmiana o 1 pkt w skali EDSS utrzymująca się 3 mies.
	Calabrese 2011	Brak informacji w badaniu	Brak informacji w badaniu
FNG vs PLC	FREEDOMS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po $\geq 30$ dniach od poprzedniego nawrotu, trwające $\geq 24$ godz., przy braku gorączki i infekcji, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ pkt. w EDSS lub $\geq 2$ pkt. w 1 z układów czynnościowych lub $\geq 1$ pkt. w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	Wzrost o 1 pkt (lub 0,5 pkt. dla pacjentów z wyjściowym wynikiem EDSS $\geq 5,5$ ) w skali EDSS potwierdzony po 3 mies., przy wykluczeniu jednoczesnego rzutu choroby
FNG vs IFNB	TRANSFORMS		

### 5.3.5. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania różnią się pomiędzy sobą w pewnych stopniu, głównie w obszarach związanych z populacją docelową. Jednocześnie nie zaobserwowano znacznej niejednorodności w zakresie metodyki tych badań. Największa heterogeniczność pomiędzy poszczególnymi badaniami w tym aspekcie wynikała z różnej długości okresu interwencji. Dotyczyło to jednak niewielkiej liczby badań, które w konsekwencji nie zostaną uwzględnione w porównaniu pośrednim. Niezależnie od długości okresu interwencji w poszczególnych badaniach, porównanie pośrednie zostanie przeprowadzone przy uwzględnieniu wyników raportowanych po 12 oraz 24 miesiącach.

Tylko w badaniach dla NAT i FNG dostępne były dane dla **populacji RES** umożliwiające porównanie efektywności klinicznej w tej grupie chorych, jednakże w obu przypadkach obejmują małe liczebnie próby wyodrębnionych *post hoc*, co wiąże się ze znacznymi ograniczeniami. Dane dla **populacji SOT** dostępne były również w badaniu dla natalizumabu oraz fingolimodu, jednakże różniły się one stosowanymi schematami terapeutycznymi (terapia skojarzona vs monoterapia), co uniemożliwia porównanie obu leków w tej populacji. Większość odnalezionych prac obejmowała pacjentów nieleczonych wcześniej LMPCCh, o różnym stopniu aktywności (populacje ogólne). Wyjątek stanowią badania dla fingolimodu, w których uczestniczyła populacja mieszana pod względem wcześniejszego stosowania terapii modyfikującej przebieg SM. Analiza w warstwach dla I oraz II linii leczenia wykazała jednak, że wielkość efektu uzyskiwanego w poszczególnych podgrupach jest porównywalna. Z tego względu uznano, że badania dla fingolimodu mogą zostać uwzględnione w porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą MTC. Pewne różnice obserwowano również w odniesieniu do wyjściowego obciążenia chorobą w przeliczeniu na częstość rzutów oraz progresję wg EDSS. Różnice nie były jednak znaczne, szczególnie po wykluczeniu badań o krótkich okresach obserwacji.

Punkty końcowe dotyczące progresji choroby były definiowane w większości badań w sposób jednorodny (utrwalone pogorszenie w skali EDSS o  $\geq 1$  pkt, utrzymujące się przez 12 tyg.). Pewne różnice dotyczą definicji punktów związanych rzutami SM, niemniej jednak we wszystkich badaniach określono je jako nagłe pogorszenie się stanu neurologicznego, które nie było związane z gorączką lub infekcją. W niektórych badaniach stosowano dodatkowe kryteria lub warunki niezbędne do stwierdzenia rzutu, przy czym miały one raczej charakter uzupełniający, a zatem wydaje się mało prawdopodobne, aby powyższe różnice mogły być źródłem heterogeniczności pomiędzy badaniami.

Podsumowując, odnalezione badania różnią się charakterystyką populacji oraz definicjami niektórych punktów końcowych, co może w nieznacznym stopniu wpływać na uzyskiwane wyniki. Zdecydowano jednak o konieczności porównania pośredniego metodą MTC, biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej NAT względem opcjonalnych terapii. Założenie o konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy tymi lekami zostało przyjęte również w innych raportach HTA i przeglądach systematycznych. [168, 169]



## 6. ANALIZA KLINICZNA DLA PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO NATALIZUMABU Z PLACEBO

Analizę kliniczną dla porównania bezpośredniego natalizumabu z placebo przeprowadzono dla następujących populacji:

- **ogólnej:** pacjenci z badania AFFIRM, o różnym stopniu aktywności choroby, stosujący natalizumab w monoterapii (tj. w schemacie zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym),
- **RES:** wyodrębniona retrospektywnie (*post hoc*) podgrupa pacjentów z badania AFFIRM, z szybko postępującą chorobą, o wysokiej aktywności.
- **SOT:** pacjenci z badania SENTINEL, u których doszło do rzutów choroby pomimo stosowania terapii IFNB przez 12 mies., otrzymujący natalizumab w terapii skojarzonej z IFNB.

Dostępność danych dla poszczególnych punktów końcowych w wyodrębnionych populacjach przedstawiono poniżej (Tabela 21). Wyniki prezentowano w 12- oraz 24-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Tabela 21.  
Wykaz dostępnych danych dla analizowanych punktów końcowych w poszczególnych populacjach

Punkty końcowe	Populacja ogólna	Populacja RES	Populacja SOT
Choroba nieaktywna	RAPORTOWANE	RAPORTOWANE	BRAK DANYCH
Rzuty SM	RAPORTOWANE	RAPORTOWANE	RAPORTOWANE
Przebieg SM	RAPORTOWANE	RAPORTOWANE	RAPORTOWANE
Zmiany w obrazie MRI	RAPORTOWANE	RAPORTOWANE	RAPORTOWANE
Jakość życia	RAPORTOWANE	RAPORTOWANE	RAPORTOWANE
Utrata z badania	RAPORTOWANE	BRAK DANYCH	RAPORTOWANE
Bezpieczeństwo	RAPORTOWANE	BRAK DANYCH	RAPORTOWANE

### 6.1. Populacja ogólna

#### 6.1.1. Choroba nieaktywna

Odsetek pacjentów z populacji ogólnej, u których doszło do wyciszenia aktywności choroby raportowano w jednej pracy stanowiącej publikację dodatkową do badania AFFIRM (Havrdova 2009). Aktywność choroby oceniano w odniesieniu do jej klinicznych oznak oraz w odniesieniu do zmian degeneracyjnych tkanki mózgowej, obserwowanych w badaniach radiologicznych. W obu przypadkach na pojęcie choroby nieaktywnej składały się złożone punkty końcowe, których definicję

przedstawia Tabela 22. Choroba całkowicie nieaktywna oznaczała brak klinicznych oraz radiologicznych cech wskazujących na czynny przebieg SM.

**Tabela 22.**  
Definicja złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu AFFIRM (praca Havrdova 2009)

Punkt końcowy	Definicja
Klinicznie nieaktywne SM	Brak klinicznych oznak choroby zdefiniowano jako <b>brak rzutu SM</b> przy jednoczesnym <b>braku progresji</b> choroby, utrzymującym się przez 12 tyg. (A) lub 24 tyg. (B).
Radiologicznie nieaktywne SM	Brak radiologicznych oznak choroby zdefiniowano jako <b>brak zmian</b> widocznych po <b>wzmocnieniu Gd</b> oraz jednoczesny brak zmian widocznych w obrazie MRI <b>T2-zależnych</b> .
SM całkowicie nieaktywne	Chorobę całkowicie nieaktywną zdefiniowano jako <b>brak klinicznych i radiologicznych</b> oznak SM.

Z uwagi na retrospektywny charakter analizy dla powyższych punktów końcowych, w analizie uwzględniono pacjentów, dla których dostępne były wyniki ze wszystkich pomiarów, prowadzonych w trakcie 2-letniego okresu obserwacji. Kompletne dane uzyskano dla 917 spośród 942 pacjentów włączonych do badania, co stanowiło 97% populacji ITT.

Wyniki analizy statystycznej wskazują na znamienne statystycznie przewagę NAT nad PLC w odniesieniu do szansy wyciszenia aktywności choroby zdefiniowanej poprzez brak:

- obecności **klinicznych** oznak SM po 12 mies. oraz po 24 mies. terapii (Tabela 23),
- obecności **radiologicznych** oznak SM po 12 mies. oraz po 24 mies. terapii (Tabela 23).

Również odsetek pacjentów, u których doszło do jednoczesnego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak choroby, był znamienne statystycznie wyższy w grupie leczonej natalizumabem niż w grupie placebo, zarówno po 12 mies. (47% vs 15%;  $p < 0,0001$ ), jak również po 24 mies. terapii (37% vs 7%;  $p < 0,0001$ ). Statystycznie znamienne przewaga NAT nad PLC utrzymywała się również wtedy, gdy w definicji klinicznie nieaktywnej SM brak progresji utrwalonej przez 12 tyg. (wariant A) zastąpiono okresem 24-tygodniowym (wariant B). Uzyskane w analizie wysokie wartości ilorazu szans oraz niskie wartości parametru NNT wskazują na znaczną różnicę w sile interwencji pomiędzy natalizumabem a placebo (Tabela 23).

Wśród 247 z 380 pacjentów (65%) w grupie NAT, którzy nie osiągnęli wyciszenia klinicznych lub radiologicznych oznak SM, chorobę aktywną stwierdzono tylko w jednym pomiarze. W większości przypadków (70%) choroba aktywna wynikała z obecności nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2-zależnym, a tylko w nieznacznym stopniu z progresji choroby wg EDSS (10%) czy wystąpienia rzutu SM (ok. 20%).

Tabela 23.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Klinicznie nieaktywne SM</b>							
12	455/605 (75%)	164/303 (54%)	2,57 [1,92; 3,44]	0,21 [0,14; 0,28]	5 [4; 7]	<0,0001	S
24 (A)	383/596 (64%)	117/301 (39%)	2,83 [2,12; 3,76]	0,25 [0,19; 0,32]	4 [4; 6]	<0,0001	S
24 (B)	393/596 (66%)	122/301 (41%)	2,84 [2,13; 3,78]	0,25 [0,16; 0,32]	4 [4; 6]	<0,0001	S
<b>Radiologicznie nieaktywne SM</b>							
12	379/605 (63%)	71/297 (24%)	5,34 [3,90; 7,30]	0,39 [0,33; 0,45]	3 [3; 4]	<0,0001	S
24	342/593 (58%)	42/296 (14%)	8,24 [5,72; 11,87]	0,43 [0,38; 0,49]	3 [3; 3]	<0,0001	S
<b>Nieaktywne SM łącznie</b>							
12	282/604 (47%)	47/305 (15%)	4,81 [3,39; 6,82]	0,31 [0,26; 0,37]	4 [3; 4]	<0,0001	S
24 (A)	220/600 (37%) <sup>a</sup>	22/304 (7%)	7,42 [4,66; 11,81]	0,29 [0,25; 0,34]	4 [3; 5]	<0,0001	S
24 (B)	225/600 (38%)	25/304 (8%)	6,70 [4,31; 10,41]	0,29 [0,24; 0,34]	4 [3; 5]	<0,0001	S

A – uwzględniająca w definicji progresję wg EDSS utrzymującą się przez 12 tyg.; B – uwzględniająca w definicji progresję wg EDSS utrzymującą się przez 24 tyg.

a) Wśród pozostałych 380 pacjentów chorobę aktywną u 65% stwierdzono tylko w 1 pomiarze.

## 6.1.2. Rzuty choroby

Wpływ natalizumabu na redukcję rzutów SM raportowano w publikacji głównej badania AFFIRM oraz w trzech pracach dodatkowych (Kappos 2010, Weinstock-Guttman 2012, Hutchinson 2009).

Średnia roczna częstość rzutów SM (bez względu na ich przebieg) w grupie NAT była istotnie statystycznie niższa niż dla PLC we wszystkich ocenianych punktach czasowych. Analogiczne wyniki uzyskano dla rzutów o przebiegu ostrym, wymagających podania sterydów, jak również dla średniej liczby rzutów w przeliczeniu na pacjenta (Tabela 24).

Tabela 24.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
<b>Roczna częstość rzutów ogółem</b>								
3	627	0,30 (bd)	315	0,71 (bd)	-0,41 [-0,62; 0,20]	-56%	<0,0001	W
12	627	0,27 (0,77)	315	0,78 (1,36)	-0,51 [-0,67; 0,35]	-68%	<0,001	W
24	627	0,23 (0,57)	315	0,73 (1,13)	-0,50 [-0,63; 0,37]	-68%	<0,001	W
<b>Roczna częstość rzutów wymagająca podania sterydów</b>								
24	627	0,13 (0,39)	315	0,43 (0,73)	-0,30 [-0,39; 0,21]	-69%	<0,001	S
<b>Średnia liczba rzutów w przeliczeniu na pacjenta</b>								
24	627	0,22 (bd)	315	0,67 (bd)	-0,45 [-0,72; -0,18]	-67%	<0,001	W

W 2-letnim okresie obserwacji NAT w porównaniu z PLC zwiększał również odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutu SM (72% vs 46%;  $p < 0,001$ ), a jednocześnie zmniejszał odsetek chorych doświadczających w tym okresie dwóch rzutów, a także trzech i więcej rzutów SM (Tabela 25).

Analiza ze względu na przebieg rzutów wykazała ponadto, że w grupie NAT istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PLC raportowano zarówno ciężkie rzuty SM (6% vs 13%), jak również rzuty SM wymagające leczenia sterydami (18% vs 43%; Tabela 25).

W badaniu AFFIRM przeprowadzono dodatkowo analizę w predefiniowanych podgrupach pacjentów wyodrębnionych na podstawie wieku, płci, statusu choroby wg EDSS, wyjściowej liczby rzutów SM oraz zmian w obrazie MRI. Przedstawione przez autorów badania wyniki wskazują, że NAT w porównaniu z PLC znamienne statystycznie redukowało ryzyko wystąpienia rzutu SM we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów, z wyjątkiem chorych z wyjściową liczbą zmian T2-zależnych  $< 9$ . Wyniki analizy  $p$  dla interakcji pomiędzy grupami wskazały również na możliwość istnienia zależności pomiędzy uzyskiwanym efektem terapeutycznym a wiekiem pacjenta (większe korzyści u pacjentów  $< 40$  r.z.; wyniki zaprezentowano w Aneksie).

**Tabela 25.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Pacjenci wolni od rzutów SM</b>							
12	501/627 (80%)	189/315 (60%)	2,65 [1,97; 3,57]	0,20 [0,14; 0,26]	6 [4; 8]	$< 0,001$	<b>W</b>
24	454/627 (72%)	146/315 (46%)	3,04 [2,29; 4,03]	0,26 [0,20; 0,33]	4 [4; 6]	$< 0,001$	<b>W</b>
<b>Pacjenci z wyłącznie 1 rzutem SM</b>							
12	106/627 (17%)	76/315 (24%)	0,64 [0,46; 0,89]	-0,07 [-0,13; -0,02]	14 [8; 61]	bd	<b>W</b>
24	123/627 (20%)	65/315 (21%)	0,94 [0,67; 1,31]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	bd	<b>Ś</b>
<b>Pacjenci z 2 rzutami SM</b>							
12	17/627 (3%)	36/315 (11%)	0,22 [0,12; 0,39]	-0,09 [-0,12; -0,05]	12 [9; 21]	bd	<b>W</b>
24	36/627 (6%)	63/315 (20%)	0,24 [0,16; 0,38]	-0,14 [-0,19; -0,09]	8 [6; 11]	bd	<b>W</b>
<b>Pacjenci z <math>\geq 3</math> rzutami SM</b>							
12	3/627 ( $< 1\%$ )	14/315 (4%)	0,10 [0,03; 0,36]	-0,04 [-0,06; -0,02]	26 [16; 62]	bd	<b>W</b>
24	14/627 (2%)	41/315 (13%)	0,15 [0,08; 0,28]	-0,11 [-0,15; -0,07]	10 [7; 15]	bd	<b>W</b>
<b>Pacjenci z ciężkimi rzutami SM<sup>a</sup></b>							
24	38/627 (6%)	41/312 (13%)	0,43 [0,27; 0,69]	-0,07 [-0,11; -0,03]	15 [10; 36]	$< 0,001$	<b>W</b>
<b>Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów</b>							
24	111/627 (18%)	134/315 (43%)	0,29 [0,21; 0,39]	-0,25 [-0,31; -0,19]	4 [3; 5]	$< 0,001$	<b>Ś</b>

a) Raportowane jako działania niepożądane.

### 6.1.3. Przebieg choroby wg EDSS

Wpływ terapii natalizumabem na przebieg choroby manifestujący się zmianą wyniku EDSS oceniano w publikacji głównej do badania AFFIRM oraz w trzech pracach dodatkowych (Weinstock-Guttman 2012, Phillippe 2011, Hutchinson 2009). Na podstawie zmian punktacji w skali EDSS zdefiniowano utrwaloną progresję choroby (analiza zgodna z protokołem) oraz dodatkowo retrospektywnie (analiza *post hoc*) utrwaloną poprawę statusu SM (Tabela 26).

Tabela 26.  
Definicje utrwalonej progresji oraz poprawy przebiegu SM analizowanych w badaniu AFFIRM

Punkt końcowy	Definicja
Utrwalona progresja przebiegu SM	Utrzymujący się przez 12 tyg. lub 24 tyg. wzrost punktacji w skali EDSS o $\geq 1,0$ względem wartości początkowej równej $\geq 1,0$ lub wzrost o $> 0,5$ względem wartości początkowej równej 0.
Utrwalona poprawa przebiegu SM	Utrzymujący się przez okres 12 tyg. spadek punktacji w skali EDSS o $\geq 1,0$ względem wartości początkowej wynoszącej $\geq 2,0$ .

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że NAT w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie zmniejszał prawdopodobieństwo progresji choroby utrzymującej się przez okres 12 tyg. (17% vs 29%;  $p < 0,001$ ), jak również progresji choroby trwającej dłużej, czyli 24 tyg. ( $p < 0,001$ ). Ponadto w analizie retrospektywnej zaobserwowano, że odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia stopnia niepełnosprawności (redukcji w skali EDSS), był znamienne statystycznie wyższy w ramieniu NAT w porównaniu z ramieniem PLC (29% vs 18%). Wśród pacjentów z grupy NAT, u których obserwowano poprawę przebiegu SM, 15 chorych zareportowało redukcję wyniku EDSS do wartości zerowych. W grupie PLC żaden pacjent nie osiągnął całkowitego zniesienia progresji choroby. Analiza wrażliwości wykazała, że przewaga NAT nad PLC utrzymywała się również wówczas, gdy analizowano poprawę utrzymującą się w dłuższych okresach czasu (Tabela 27), a także gdy definicja poprawy uwzględniała większy spadek w skali EDSS o  $\geq 1,5$  oraz  $\geq 2$  pkt. (wyniki przedstawione w Aneksie).

Dodatkowo przeprowadzono również analizę stratyfikowaną, wykazując, że NAT w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zmniejszał ryzyko progresji choroby w większości predefiniowanych subpopulacjach (patrz Rozdz. 6.1.2), z wyjątkiem podgrup: pacjentów z 2 rzutami SM w ciągu roku przed włączeniem do badania, pacjentów z wyjściowym EDSS  $> 3,5$ , pacjentów z  $< 9$  zmianami T2-zależnymi, pacjentów w wieku  $\geq 40$  r.ż. oraz mężczyzn (wyniki przedstawione w Aneksie). Wyniki analizy  $p$  dla interakcji pomiędzy grupami wskazały również na możliwość istnienia zależności pomiędzy uzyskiwanym efektem terapeutycznym a wiekiem pacjenta (większe korzyści u pacjentów  $< 40$  r.ż.; wyniki zaprezentowane w Aneksie).

W 2-letnim okresie interwencji średni wzrost wyniku w skali EDSS, odzwierciedlający nasilenie SM, był istotnie statystycznie wyższy w grupie PLC niż w ramieniu NAT ( $p < 0,001$ ; Tabela 28)

Tabela 27.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS raportowane po 2 latach terapii (dane dychotomiczne)

Kategoria	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Utrwalona progresja SM</b>							
przez 12 tyg.	107/627 (17%)	91/315 (29%)	0,51 [0,37; 0,70]	-0,12 [-0,18; -0,06]	9 [6;17]	<0,001	W
przez 24 tyg.	bd	bd	HR = 0,46 [0,33; 0,64] <sup>a</sup>	bd	bd	<0,001	Ś
<b>Utrwalona poprawa przebiegu SM</b>							
przez 12 tyg.	120/417 (29%)	36/203 (18%)	1,87 [1,23; 2,85]	0,11 [0,04; 0,18]	10 [6; 24]	0,006	Ś
przez 24 tyg.	bd	bd	HR = 1,44 [0,95; 2,18] <sup>a</sup>	bd	bd	0,087	Ś
przez 36 tyg.	bd	bd	HR = 1,71 [1,06; 2,79] <sup>a</sup>	bd	bd	0,030	Ś
przez 48 tyg.	bd	bd	HR = 1,83 [1,07; 3,13] <sup>a</sup>	bd	bd	0,027	Ś
<b>Poprawa przebiegu SM lub choroba stabilna</b>							
x	408/627 (65%) <sup>b</sup>	167/315 (53%) <sup>b</sup>	1,65 [1,25; 2,17]	0,12 [0,05; 0,19]	9 [6;19]	bd	Ś

a) Analiza wrażliwości; wynik HR z badania

b) W tym 15 vs 0 pacjentów z całkowitą redukcją progresji do EDSS = 0

Tabela 28.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS raportowane po 2 latach terapii (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
<b>Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS</b>								
24	574	0,04 (0,86)	282	0,41 (1,09)	-0,37 [-0,52; -0,22]	-90%	<0,001	Ś

#### 6.1.4. Zmiany w obrazie MRI

Wpływ terapii natalizumabem na zmiany demielinizacyjne widoczne w obrazie MRI oceniano w publikacji głównej do badania AFFRIM oraz dwóch pracach dodatkowych.

Analiza ilościowa wykazała, że w grupie pacjentów otrzymujących NAT istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC była szansa niewystąpienia nowych zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem zarówno po 12 mies., jak również po 24 mies. terapii (Tabela 29). Konsekwentnie również odsetek pacjentów wolnych od zmian widocznych w obrazach T2-zależnych oraz T1-zależnych był znamienne statystycznie wyższy u chorych leczonych NAT w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC (Tabela 29)

Tabela 29.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd</b>							
12	605/627 (95%)	213/315 (68%)	13,17 [8,10; 21,42]	0,29 [0,24; 0,34]	4 [3; 5]	bd	W
24	608/627 (97%)	227/315 (72%)	12,41 [7,38; 20,84]	0,25 [0,20; 0,30]	5 [4; 7]	bd	W
<b>Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>							
12	382/627 (61%)	72/315 (23%)	5,26 [3,87; 7,16]	0,38 [0,32; 0,44]	3 [3; 4]	bd	W
24	360/627 (57%)	46/315 (15%)	7,88 [5,55; 11,19]	0,43 [0,37; 0,48]	3 [3; 3]	bd	W
<b>Brak nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>							
24	395/627 (63%)	85/315 (27%)	4,61 [3,42; 6,20]	0,36 [0,30; 0,42]	3 [3; 4]	bd	W

Również analiza ilościowa średniej liczby zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem oraz zmian widocznych w obrazach T2 i T1-zależnych wskazuje na znamienne statystycznie przewagę terapii natalizumabem nad placebo ( $p < 0,001$ ; Tabela 30). Dwuletnia obserwacja objętości ognisk demielinizacyjnych wykazała, że średnia procentowa redukcja rozmiaru wzmocnionych gadolinem zmian wynosiła blisko 330 mm<sup>3</sup> w grupie NAT oraz 140 mm<sup>3</sup> w grupie PLC, co odpowiada redukcji względnej o >90% oraz 25% odpowiednio w grupie NAT i PLC. Zaobserwowana różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami osiągnęła poziom istotności statystycznej ( $p < 0,001$ ). Analogiczne zmiany obserwowano również w odniesieniu do objętości ognisk widocznych w obrazach T2 i T1-zależnych (Tabela 31).

Dodatkowo przeprowadzono również analizę stratyfikowaną, wykazując, że NAT w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zmniejszał ryzyko progresji choroby we wszystkich predefiniowanych subpopulacjach (patrz Rozdz. 6.1.2), z wyjątkiem podgrupy pacjentów z wyjściową liczbą zmian T2 <9. W odniesieniu do zmian widocznych w obrazach T2- oraz T1-zależnych przewaga NAT nad PLC widoczna była we wszystkich podgrupach pacjentów (dane zaprezentowane w Aneksie).

Tabela 30  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
<b>Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd</b>								
12	627	0,1 (1,3)	315	1,3 (3,2)	-1,20 [-1,57; -0,83]	-92%	<0,001	<b>W</b>
24	627	0,2 (2,7)	315	2,4 (6,3)	-2,26 [-2,94; -1,58]	-92%	<0,001	<b>W</b>
<b>Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>								
12	627	1,2 (4,7)	315	6,1 (9,0)	-4,90 [-5,96; -3,84]	-80%	<0,001	<b>W</b>
24	627	1,9 (9,2)	315	11,0 (15,7)	-9,10 [-10,98; -7,22]	-83%	<0,001	<b>W</b>
<b>Liczba nowych zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>								
12	627	1,1 (4,5)	315	5,8 (8,3)	-4,70 [-5,68; -3,72]	-81%	<0,001	<b>W</b>
24	627	1,8 (9,0)	315	10,2 (14,4)	-8,40 [-10,14; -6,66]	-82%	<0,001	<b>W</b>
<b>Liczba powiększonych zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>								
12	627	0,1 (0,3)	315	0,4 (1,1)	0,30 [-0,42; -0,18]	-75%	<0,001	<b>W</b>
24	627	0,1 (0,5)	315	0,8 (2,2)	0,70 [-0,95; -0,45]	-88%	<0,001	<b>W</b>
<b>Liczba wszystkich nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>								
12	627	0,6 (1,9)	315	2,3 (4,0)	-1,70 [-2,17; -1,23]	-74%	<0,001	<b>W</b>
24	627	1,1 (3,3)	315	4,6 (7,3)	-3,50 [-4,35; -2,65]	-76%	<0,001	<b>W</b>
<b>Liczba nowych zmian T1-zależnych nieulegających wzmocnieniu w obrazie MRI</b>								
12	627	0,6 (1,8)	315	1,9 (3,4)	-1,30 [-1,70; -0,90]	-68%	<0,001	<b>W</b>
24	627	1,0 (2,9)	315	3,8 (5,9)	-2,80 [-3,49; -2,11]	-74%	<0,001	<b>W</b>



Tabela 31. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian objętościowych ognisk widocznych w obrazach MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	Zmiana objętości ognisk wyrażona w mm <sup>3</sup>						Zmiana objętości ognisk wyrażona w % <sup>a</sup>						G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p	
<b>Zmiana objętości ognisk widocznych po wzmożeniu Gd</b>													
12	627	-342,8 (810,8)	315	-125,8 (840,1)	-217,00 [-329,40; -104,60]	<0,001	320	-93,3 (51,7)	145	33,4 (448,7)	-126,70 [-199,95; -53,45]	<0,001	W
24	627	-331,6 (821,5)	315	-141,2 (922,0)	-190,40 [-310,82; -69,98]	<0,001	320	-90,7 (61,9)	145	-25,2 (188,9)	-65,50 [-96,99; -34,01]	<0,001	W
<b>Zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych</b>													
12	627	-1323,7 (16861,0)	315	740,9 (13278,3)	-2064,60 [-4037,40; -91,80]	<0,001	626	8,1 (160,2)	315	43,5 (365,0)	-35,40 [-77,62; 6,82]	<0,001	W
24	627	-935,4 (12781,2)	315	2890,8 (15068,4)	-3796,20 [-5737,81; -1854,59]	<0,001	626	10,1 (153,8)	315	67,2 (412,7)	-57,10 [-104,24; -9,96]	<0,001	W
<b>Zmiana objętości widocznych w obrazie MRI T1-zależnych</b>													
12	627	-1603,6 (4677,4)	315	-714,4 (5085,9)	-889,20 [-1559,64; -218,76]	<0,001	610	13,6 (291,4)	308	74,9 (1072,8)	-61,30 [-183,32; 60,72]	<0,001	W
24	627	-1508,3 (4759,1)	315	548,0 (12314,3)	-2056,30 [-3466,28; -646,32]	<0,001	610	19,6 (321,8)	308	109,2 (1362,3)	-89,60 [-243,87; 64,67]	<0,001	W

a) Analiza w odniesieniu do pacjentów z wyjściową objętością przekraczającą wartość 0.



### 6.1.5. Jakość życia

Jakość życia pacjentów z badania AFFIRM oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz skali VAS (Rudick 2007). Pomiarów dokonywano w trzech punktach czasowych, tj. w 6-, 12- oraz 24-miesięcznym horyzoncie czasowym

Analiza jakości życia w badaniu AFFIRM uwzględniała ocenę odsetka pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę lub pogorszenie wyniku PCS (funkcje fizyczne) oraz MCS (funkcje psychiczne), zdefiniowaną jako 5-punktowa zmiana wyniku względem wartości wyjściowych. Dane z 24-miesięcznej obserwacji wskazują, że NAT w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zwiększał szansę klinicznie istotnej poprawy ogólnego funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego. Jednocześnie znamienne statystycznie mniej pacjentów z grupy NAT doświadczało klinicznie istotnego pogorszenia wyniku, natomiast różnica pomiędzy grupami odnośnie klinicznie istotnego pogorszenia funkcji psychicznych nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tabela 32).

Tabela 32.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Komponent	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT; RD [95% CI] <sup>a</sup>	p	G
Klinicznie istotna poprawa	PCS	156/627 (25%)	53/315 (17%)	1,64 [1,16; 2,31]	13 [8; 37]	IS <sup>a</sup>	W
	MCS	179/627 (29%)	68/315 (22%)	1,45 [1,05; 2,00]	15 [8; 84]	NS	W
Klinicznie istotne pogorszenie	PCS	113/627 (18%)	79/315 (25%)	0,66 [0,47; 0,91]	15 [8; 72]	IS <sup>a</sup>	W
	MCS	112/627 (18%)	70/315 (22%)	0,76 [0,54; 1,06]	NS, -0,04 [-0,10; 0,01]	NS	Ś

a: Na korzyść natalizumabu.

b: Wynik RD podawano, gdy NNT było NS.

Dodatkowo w badaniu AFFIRM raportowano średnie zmiany wyników w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36, obserwowane po 6, 12 oraz 24 mies. terapii względem wartości wyjściowych. We wszystkich punktach czasowych ogólny obserwowany trend wskazywał na poprawę jakości życia pacjentów leczonych natalizumabem, podczas gdy w ramieniu placebo stwierdzano pogorszenie (ujemne wartości zmiany) lub mniejszą poprawę. Analiza statystyczna po 24 miesiącach terapii wykazała przewagę NAT nad PLC zarówno w zakresie dwóch głównych komponentów kwestionariusza SF-36 (PCS oraz MCS), jak również odnośnie wszystkich ocenianych obszarów, z wyjątkiem domen związanych z odczuwaniem bólu oraz funkcjonowaniem psychicznym (Tabela 33).

Dodatkowo jako narzędzie pomocnicze do oceny jakości życia w badaniu AFFIRM wykorzystano skalę VAS, wykazując znamienne statystycznie przewagę NAT nad PLC zarówno po 12 mies., jak również po 24 mies. (Tabela 34)

Tabela 33.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane ciągłe)

Komponent/Domena	Baseline		6 mies.			12 mies.			24 mies.				
	Mb vs Mk	Mb vs Mk <sup>a</sup>	p	MD [95%CI]	G	Mb vs Mk <sup>a</sup>	p	MD [95%CI]	G	Mb vs Mk <sup>a</sup>	p	MD [95%CI]	G
PCS	43,7 vs 44,3	0,89 vs -0,41	<0,05	1,30 [0,00; 2,60]	W	0,98 vs -0,95	<0,001	1,93 [0,78; 3,08]	W	0,67 vs -1,34	<0,01	2,01 [0,48; 3,54]	W
Funkcjonowanie fizyczne	70,2 vs 72,9	1,29 vs -2,17	<0,01	3,46 [0,83; 6,09]	W	1,70 vs -2,59	<0,01	4,29 [1,03; 7,55]	W	1,21 vs -5,17	<0,001	6,38 [2,58; 10,18]	W
Fizyczne ograniczenie codziennych czynności	55,0 vs 57,0	8,15 vs 0,84	<0,01	7,31 [1,75; 12,87]	W	7,38 vs 1,74	NS	ND	Ś	6,81 vs -1,98	<0,01	8,79 [2,10; 15,48]	W
Odczuwanie bólu	73,0 vs 74,0	-0,28 vs -1,65	NS	ND	Ś	-0,37 vs -2,86	NS	ND	Ś	-0,96 vs -1,87	NS	ND	W
Ogólne poczucie zdrowia	53,7 vs 54,0	2,33 vs 0,18	NS	ND	Ś	3,69 vs 1,03	<0,05	2,66 [0,00; 5,32]	W	3,82 vs -0,66	<0,01	4,48 [1,07; 7,89]	Ś
Witalność	48,3 vs 52,9	3,03 vs -2,04	<0,01	5,07 [1,21; 8,93]	W	3,57 vs -0,32	NS	ND	Ś	3,74 vs -2,68	<0,01	6,42 [1,53; 11,31]	W
MCS	45,7 vs 46,8	1,08 vs -0,20	NS	ND	Ś	1,85 vs 0,83	NS	ND	Ś	2,00 vs -0,53	<0,05	2,53 [0,00; 5,06]	W
Funkcjonowanie społeczne	71,4 vs 73,8	2,07 vs -1,30	NS	ND	Ś	3,80 vs -0,34	NS	ND	Ś	4,03 vs -3,30	<0,001	7,33 [2,96; 11,70]	W
Psychiczne ograniczenie codziennych czynności	66,9 vs 67,9	3,93 vs 1,70	NS	ND	Ś	6,14 vs 3,30	NS	ND	Ś	6,81 vs -2,73	<0,001	9,54 [3,86; 15,22]	W
Funkcjonowanie psychiczne	67,0 vs 69,2	1,41 vs -1,19	NS	ND	Ś	2,35 vs 0,57	NS	ND	Ś	2,37 vs -0,09	NS	ND	Ś

Wyniki dla populacji ITT: NAT = 627 oraz PLC = 315.  
a) Zmiany ujemne wskazują na pogorszenie.

Tabela 34.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do jakości życia w skali VAS (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC MD [95% CI]	p	G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)			
Wynik w skali VAS							
12	627	0.0 (bd)	315	5.2 (bd)	5.20 [0.19; 10.21]	0,042	W
24	627	0.2 (bd)	315	-6,2 (bd)	6.40 [1,75; 11.05]	0.007	W

### 6.1.6. Utrata z badania

Dane dotyczące utraty pacjentów z okresu interwencji przedstawiono w publikacji głównej do badania AFFIRM.

Analiza ilościowa wykazała, że odsetek pacjentów utraconych z badania z dowolnej przyczyny wynosił 8% w grupie NAT oraz 11% w grupie PLC, jednakże różnica ta nie przekroczyła progu istotności statystycznej. Utrata z badania z powodu działań niepożądanych była raportowana z jednakową częstością w obu grupach (2% vs 2%; Tabela 35).

Tabela 35.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utraty z badania

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
Utrata z badania ogółem							
24	52/627 (8%)	34/315 (11%)	0,75 [0,47; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	bd	Ś
Utrata z badania z powodu AEs							
24	15/627 (2%)	6/315 (2%)	1,26 [0,48; 3,29]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	bd	Ś

### 6.1.7. Zgony

Z danych przedstawionych przez autorów publikacji głównej badania AFFIRM wynika, że w trakcie dwuletniego okresu interwencji zmarło dwóch pacjentów (0,32%) – w obu przypadkach byli to chorzy z grupy leczonej natalizumabem. Wykluczono związek obu zgonów z otrzymywaną terapią. Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji jeden pacjent zmarł z powodu nawrotu choroby nowotworowej, której pierwsze symptomy zdiagnozowano w momencie otrzymania pierwszej dawki leku, drugi pacjent zmarł z powodu zatrucia alkoholowego.

## 6.1.8. Bezpieczeństwo

### 6.1.8.1. Działania niepożądane ogółem

Dane dotyczące działań niepożądanych bez względu na rodzaj zdarzenia przedstawiono w publikacji głównej do badania AFFIRM.

Wyniki analizy ilościowej wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do działań niepożądanych raportowanych z jakiegokolwiek przyczyny. Ciężkie działania niepożądane o dowolnym podłożu obserwowano u 19% pacjentów z grupy NAT oraz u 24% pacjentów z grupy PLC, przy czym obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,06$ ). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie działań niepożądanych o przebiegu poważnym oraz działań wymagających przerwania leczenia (Tabela 36).

Tabela 36.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>AEs ogółem</b>							
24	596/627 (95%)	300/312 (96%)	0,77 [0,39; 1,52]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	NS	§
<b>Ciężkie AEs</b>							
24	119/627 (19%)	75/312 (24%)	0,74 [0,53; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,01]	NS	0,06	§
<b>Poważne AEs</b>							
24	144/627 (23%)	84/312 (27%)	0,81 [0,59; 1,11]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	bd	§
<b>AEs prowadzące do przerwania leczenia</b>							
24	38/627 (6%)	13/315 (4%)	1,50 [0,79; 2,86]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	§

### 6.1.8.2. Szczegółowe działania niepożądane

Do działań niepożądanych obserwowanych najczęściej ( $\geq 10\%$  w obu grupach pacjentów) należały: ból głowy, ból stawów, zmęczenie, uczucie dyskomfortu w okolicach brzucha, reakcje uogólnione po podaniu leku, infekcje ogółem, a także zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, grypa, infekcja górnych i dolnych dróg oddechowych, infekcja dróg moczowych oraz depresja. Znamienne statystycznie częściej w grupie NAT niż w grupie PLC raportowano:

- zmęczenie (OR = 1,38 [0,99; 1,90]; NNH = 17 [8; 1106];  $p = 0,048$ ),
- reakcje alergiczne (OR = 2,45 [1,29; 4,64]; NNH = 19 [12; 50];  $p = 0,012$ ) oraz reakcje uogólnione po podaniu leku (OR = 1,44 [1,02; 2,04]; NNH = 16 [8; 167];  $p = 0,04$ ), z których większość nie wymagała przerywania terapii.

Wyniki analizy statystycznej wykazały również, że pacjenci stosujący NAT w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC byli znamienne statystycznie bardziej narażeni na wystąpienie dreszczy

(NNH = 48 [26; 290]) oraz infekcji skórnych (NNH = 31 [16; 404]). Z analizy przeprowadzonej przez autorów badania wynika jednak, że dla żadnego z powyższych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej ( $p > 0.05$ ).

Ocena wpływu natalizumabu na zdarzenia sercowo-naczyniowe wykazała, że stosowanie tego leku nie wiąże się z ryzykiem powikłań kardiologicznych (szczegółowe wyniki przedstawione w Aneksie). Ciężkie działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia obserwowane były rzadko w obu grupach pacjentów (w większości przypadków <1%).

Wykaz wszystkich działań niepożądanych raportowanych w badaniu AFFIRM wraz z wynikami analizy statystycznej przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

## 6.2. Populacja RES

### 6.2.1. Choroba nieaktywna

Odsetek pacjentów z populacji RES, u których doszło do wyciszenia aktywności choroby, raportowano w jednej pracy stanowiącej publikację dodatkową do badania AFFIRM (Havrdova 2009). Definicje punktów końcowych odnoszących się do oceny choroby nieaktywnej przedstawiono w Rozdziale 6.1.1.

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej retrospektywnie (*post hoc*) wskazują, że po 2 latach terapii odsetek pacjentów całkowicie wolnych od klinicznych symptomów choroby był znamienne statystycznie wyższy wśród pacjentów otrzymujących NAT w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC (67% vs 19%;  $p < 0,0001$ ). Analogiczne rezultaty uzyskano w odniesieniu do odsetka pacjentów całkowicie wolnych od radiologicznych oznak aktywnej choroby (38% vs 4%;  $p < 0,0001$ ; Tabela 37).

W konsekwencji jednoczesny brak klinicznych oraz radiologicznych oznak SM, a zatem chorobę całkowicie nieaktywną, osiągało istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych NAT niż PLC przez rok (34% vs 3%;  $p < 0,0001$ ) oraz przez 2 lata (27% vs 2%;  $p < 0,0001$ ; Tabela 37).

**Tabela 37.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Klinicznie nieaktywne SM</b>							
24	98/146 (67%)	11/59 (19%)	8,91 [4,25; 18,68]	0,48 [0,36; 0,61]	3 [2; 3]	<0,0001	S
<b>Radiologicznie nieaktywne SM</b>							
24	55/144 (38%)	2/57 (4%)	16,99 [3,98; 72,48]	0,35 [0,25; 0,44]	3 [3; 4]	<0,0001	S
<b>Nieaktywne SM łącznie</b>							
12	50/146 (34%)	2/59 (3%)	14,84 [3,48; 63,33]	0,31 [0,22; 0,40]	4 [3; 5]	<0,0001	S
24	40/146 (27%)	1/59 (2%)	21,89 [2,93; 163,34]	0,26 [0,18; 0,34]	4 [3; 6]	<0,0001	S

### 6.2.2. Rzuty choroby

Wpływ terapii natalizumabem na rzuty choroby w populacji RES oceniano na podstawie publikacji Hutchinson 2009 oraz Kappos 2010, a także danych przedstawionych w raporcie EMA. [85, 88, 95]

Analiza średniej rocznej częstości rzutów SM ogółem (bez względu na ich przebieg) wykazała istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC już po 3 miesiącach terapii (p = 0,0039), a także po 24 mies (p <0,001; Tabela 38). Analiza z uwzględnieniem charakteru zdarzenia wykazała przewagę NAT nad PLC również w odniesieniu do redukcji średniej liczby rzutów o przebiegu ostrym, wymagającym podania sterydów (p <0,001; Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
<b>Roczna częstość rzutów ogółem</b>								
3	148	0,30 (bd)	61	0,94 (bd)	-0,64 [-1,07; -0,21]	68%	0,0039	S
24	148	0,28 (bd)	61	1,46 (bd)	-1,18 [-1,38; -0,48]	81%	<0,001	S
<b>Roczna częstość rzutów wymagających podania sterydów</b>								
24	148	0,15 (bd)	61	0,76 (bd)	-0,61 [-0,97; -0,25]	80%	<0,001	S

W populacji RES w 2-letnim okresie interwencji odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutów SM był statystycznie wyższy w grupie otrzymującej NAT w porównaniu z ramieniem PLC (68% vs 23%; p <0,001). Analogicznie przewagę NAT nad PLC wykazano dla rzutów SM wymagających podawania sterydów (20% vs 59%; Tabela 39).

Tabela 39.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Pacjenci wolni od rzutów SM</b>							
24	101/148 (68%)	14/61 (23%)	7.21 [3.62; 14.36]	0.45 [0.32; 0.58]	3 [2; 4]	<0.001	§
24 <sup>a</sup>	105/148 (71%)	15/61 (24%)	7.49 [3.79; 14.82]	0.46 [0.33; 0.59]	3 [2; 3]	<0.001	§
<b>Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów</b>							
24	30/148 (20%)	36/61 (59%)	0.18 [0.09; 0.34]	-0.39 [-0.53; -0.25]	3 [2; 5]	bd	§

a: Estymowane za pomocą krzywej Kaplana-Meiera.

### 6.2.3. Przebieg choroby wg EDSS

Wpływ terapii natalizumabem na przebieg choroby wg skali EDSS przedstawiono w oparciu o dane z publikacji Hutchinson 2009 oraz Phillips 2011. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do utrwalonej progresji oraz poprawy statusu SM, których definicje przedstawiono w Rozdz. 6.1.3.

Z uzyskanych danych wynika, że w 2-letnim okresie interwencji NAT w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszał prawdopodobieństwo progresji choroby, utrzymującej się przez okres 12 tyg. (14% vs 29%;  $p < 0.029$ ), jak również progresji choroby trwającej dłużej, czyli 24 tyg. (10% vs 26%;  $p = 0.004$ ). Jednocześnie prawdopodobieństwo osiągnięcia utrwalonej poprawy przebiegu SM było znamienne statystycznie wyższe, jeżeli otrzymywaną terapię stanowił natalizumab ( $p = 0.045$ ; Tabela 40)

Tabela 40.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do przebiegu SM wg EDSS (dane dychotomiczne)

Kategoria	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Utrwalona progresja SM</b>							
przez 12 tyg.	21/148 (14%)	18/61 (29%)	0.40 [0.19; 0.81]	-0.15 [-0.28; -0.03]	7 [4; 39]	0,029	§
przez 24 tyg. <sup>a</sup>	15/148 (10%)	16/61 (26%)	0.32 [0.15; 0.69]	-0.16 [-0.28; -0.04]	7 [4; 25]	0,004	§
<b>Utrwalona poprawa przebiegu SM<sup>b</sup></b>							
przez 12 tyg.	53/148 (32%)	9/61 (15%)	3.22 [1.47; 7.06] <sup>c</sup>	0.21 [0.09; 0.33]	5 [4; 11]	0,045	§

a: Analiza wrażliwości.

b: Analiza *post hoc*.

c: Na podstawie danych od Zamawiającego, wartość HR raportowana w badaniu 2.43 [1,02; 5,77];  $p = 0.045$ .

### 6.2.4. Zmiany w obrazie MRI

Ocenę wpływu terapii natalizumabem na obecność zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazie MRI przeprowadzono na podstawie pracy Hutchinson 2009 oraz danych opublikowanych w raporcie weryfikacyjnym EMA [95]



Zaobserwowano znamienne statystycznie przewagę NAT and PLC odnośnie średniej liczby zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem ( $p < 0,001$ ), jak również zmian widocznych w obrazach T1- oraz T2-zależnych ( $p < 0,001$ ; Tabela 41).

Tabela 41.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
<b>Liczba zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu Gd</b>								
24	148	0,5 (2,8)	61	3,2 (7,4)	-2,70 [-4,61; -0,79]	-84%	<0,001	§
<b>Nowe lub powiększające się zmiany widoczne w obrazie MRI T2-zależnym</b>								
24	148	4,2 (17,8)	61	19,1 (23,6)	-14,90 [-21,48; -8,32]	-78%	<0,001	§
<b>Nowe zmiany widoczne w obrazie MRI T1-zależnym</b>								
24	148	2,2 (6,1)	61	7,0 (8,8)	-4,80 [-7,22; -2,38]	-69%	<0,001	§

## 6.2.5. Jakość życia

Jakość życia w subpopulacji pacjentów RES z badania AFFIRM oceniano w jednej pracy dostępnej w postaci abstraktu (Keiser 2009). Ewaluacji dokonywano z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 oraz za pomocą skali VAS w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Analiza danych wskazała, że pacjenci leczeni NAT przez okres 2 lat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC cechowali się znamienne statystycznie lepszym funkcjonowaniem fizycznym (PCS;  $p = 0,019$ ) oraz psychicznym (MCS;  $p = 0,030$ ), ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36. Również wynik w skali VAS wskazuje na istotną statycznie przewagę NAT nad PLC ( $p = 0,013$ ; Tabela 42).

Tabela 42.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do jakości życia wg kwestionariusza SF-36 oraz skali VAS

Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC MD [95% CI]	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Wynik SF-36 PCS	24	148	1,6 (bd)	61	-2,2 (bd)	3,80 [0,62; 6,98]	0,019	§
Wynik SF-36 MCS	24	148	3,4 (bd)	61	-1,3 (bd)	4,70 [0,46; 8,94]	0,030	§
Wynik w skali VAS	24	148	3,7 (bd)	61	-7,6 (bd)	11,30 [2,38; 20,22]	0,013	§

## 6.3. Populacja SOT

### 6.3.1. Rzuty choroby

Ocenę wpływu terapii natalizumabem na rzuty choroby w populacji SOT przeprowadzono w oparciu o dane z publikacji głównej do badania SENTINEL oraz dwie prace dodatkowe (Weinstock-Guttman 2012, Hutchinson 2009).

Średnia roczna częstość rzutów SM ogółem w grupie NAT + IFNB była istotnie statystycznie niższa niż w grupie IFNB + PLC we wszystkich ocenianych punktach czasowych ( $p < 0,001$ ; Tabela 24). Ponadto w 24-miesięcznej obserwacji przewagę schematu złożonego nad grupą kontrolną obserwowano również dla średniej liczby rzutów o przebiegu ostrym, wymagającym podania sterydów ( $p < 0,001$ ) oraz średniej liczby rzutów w przeliczeniu na pacjenta ( $p < 0,001$ ; Tabela 43).

Tabela 43.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT + IFNB		IFNB + PLC		NAT +IFNB vs IFNB + PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
<b>Roczna częstość rzutów SM ogółem</b>								
12	589	0,38 (0,80)	582	0,81 (1,23)	-0,43 [-0,55; -0,31]	-54%	<0,001	<b>W</b>
24	589	0,34 (0,62)	582	0,75 (1,04)	-0,41 [-0,51; -0,31]	-55%	0,001	<b>W</b>
<b>Roczna częstość rzutów SM wymagających podania sterydów</b>								
24	589	0,23 (0,46)	582	0,58 (0,74)	-0,35 [-0,42; -0,28]	-61%	<0,001	<b>W</b>
<b>Liczba rzutów SM w przeliczeniu na pacjenta</b>								
24	589	0,33 (bd)	582	0,75 (bd)	-0,42 [-0,67; -0,17]	-56%	0,001	<b>W</b>

Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutowo SM był statystycznie wyższy w grupie NAT + IFNB niż w grupie kontrolnej zarówno po 12 mies. terapii (72% vs 51%;  $p < 0,001$ ), jak również w dłuższym, 24-miesięcznym horyzoncie czasowym (61% vs 37%;  $p < 0,001$ ). Jednocześnie w grupie NAT niższy niż w grupie PLC był odsetek pacjentów doświadczających dwóch rzutów, a także trzech lub więcej rzutów (Tabela 44).

Analiza rzutów choroby ze względu na ich przebieg wykazała, że NAT + IFNB zmniejszyła zarówno ryzyko wystąpienia ciężkich rzutów SM (5% vs 9%;  $p = 0,002$ ), jak również rzutów wymagających stosowania sterydów (30% vs 54%; Tabela 44).

Analiza w warstwach wykazała ponadto, że dodanie NAT do IFNB w porównaniu z monoterapią IFNB zmniejsza ryzyko rzutu SM we wszystkich predefiniowanych podgrupach pacjentów (patrz Rozdz. 6.1.2), z wyjątkiem pacjentów z wyjściową liczbą zmian T2- zależnych  $< 9$  (wyniki zaprezentowane w Aneksie). Wyniki analizy przeprowadzonej dla interakcji pomiędzy podgrupami wykazały także

możliwość istnienia zależności pomiędzy uzyskiwanym efektem terapeutycznym a wyjściową liczbą zmian widocznych po wzmocnieniu Gd, liczbą zmian T2-zależnych oraz wiekiem (wyniki zaprezentowano w Aneksie).

**Tabela 44.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Pacjenci wolni od rzutów</b>							
12	424/589 (72%)	269/582 (51%)	2.99 [2.35; 3.81]	0.26 [0.20; 0.31]	4 [4; 5]	<0.001	W
24	359/589 (61%)	217/582 (37%)	2.63 [2.07; 3.32]	0.24 [0.18; 0.29]	5 [4; 6]	<0.001	W
<b>Pacjenci z wyłącznie 1 rzutem SM</b>							
12	132/589 (22%)	183/582 (31%)	0.63 [0.49; 0.82]	-0.09 [-0.14; -0.04]	12 [8; 26]	bd	W
24	158/589 (27%)	164/582 (28%)	0.93 [0.72; 1.21]	-0.01 [-0.06; 0.04]	NS	bd	Ś
<b>Pacjenci z 2 rzutami SM</b>							
12	30/589 (5%)	77/582 (13%)	0.35 [0.23; 0.55]	-0.08 [-0.11; -0.05]	13 [9; 21]	bd	W
24	41/589 (7%)	105/582 (18%)	0.34 [0.23; 0.50]	-0.11 [-0.15; -0.07]	10 [7; 14]	bd	W
<b>Pacjenci z 3 rzutami SM</b>							
12	3/589 (<1%)	26/582 (4%)	0.11 [0.03; 0.36]	-0.04 [-0.06; -0.02]	26 [18; 46]	bd	W
24	31/589 (5%)	96/582 (16%)	0.28 [0.18; 0.43]	-0.11 [-0.15; -0.08]	9 [7; 13]	bd	W
<b>Pacjenci z ciężkimi rzutami SM<sup>a</sup></b>							
24	29/589 (5%)	52/582 (9%)	0.53 [0.33; 0.84]	-0.04 [-0.07; -0.01]	25 [15; 91]	0.002	W
<b>Pacjenci z rzutami SM wymagającymi podania sterydów</b>							
24	176/589 (30%)	317/582 (54%)	0.36 [0.28; 0.45]	-0.25 [-0.30; -0.19]	5 [4; 6]	bd	Ś

a) Klasyfikowane jako działania niepożądane.

### 6.3.2. Przebieg choroby wg EDSS

Wpływ terapii natalizumabem na przebieg choroby (progresja lub poprawa) manifestujący się zmianą wyniku EDSS oceniano w publikacji głównej do badania SENTINEL oraz w dwóch pracach dodatkowych (Weinstock-Guttman 2012 oraz Hutchinson 2009).

Wyniki analizy statystycznej wykazały, że w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie NAT + IFNB zamiast IFNB + PLC wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem progresji choroby utrzymującej się przez 12 tyg. ( $p = 0.02$ ), natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka progresji SM utrzymującej się przez okres 24 tyg. (Tabela 45).

Całkowity średni wzrost wyniku EDSS raportowany po 24 mies. terapii był znamienne statystycznie mniejszy w grupie NAT + IFNB niż w grupie IFNB + PLC (MD = -0,15 [-0,27; -0,03]; Tabela 46).

Analiza w warstwach wykazała, że NAT + IFNB w porównaniu z monoterapią IFNB zmniejsza również ryzyko progresji choroby wg EDSS w predefiniowanych podgrupach pacjentów: z liczbą zmian T2-zależnych  $\geq 9$ , liczbą zmian wzmocnionych Gd  $\geq 1$  oraz w wieku  $< 40$  lat. Korzystniejsze wyniki obserwowano również w subpopulacji kobiet (wyniki zaprezentowano w Aneksie). Wyniki przeprowadzonej dodatkowo analizy p dla interakcji nie wykazały różnic w uzyskiwanych efektach pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami (wyniki zaprezentowano w Aneksie).

Tabela 45.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS po 2 latach terapii (dane dychotomiczne)

Kategoria	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Utrwalona progresja SM</b>							
przez 12 tyg.	135/589 (23%)	167/582 (29%)	0,74 [0,57; 0,96]	-0,06 [-0,11; -0,01]	18 [10; 130]	0,02	<b>W</b>
przez 24 tyg. <sup>a</sup>	88/589 (15%)	105/582 (18%)	0,80 [0,59; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	0,17	<b>S</b>
<b>Poprawa przebiegu SM lub choroba stabilna</b>							
x	324/589 (55%)	279/582 (48%)	1,33 [1,06; 1,67]	0,07 [0,01; 0,13]	15 [8; 74]	bd	<b>W</b>

a) Analiza wrażliwości.

Tabela 46.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS po 2 latach terapii (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT + IFNB		IFNB + PLC		NAT +IFNB vs IFNB + PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
<b>Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS</b>								
24	494	0,15 (0,94)	461	0,30 (0,93)	-0,15 [-0,27; -0,03]	-50%	0,011	<b>W</b>

### 6.3.3. Zmiany w obrazie MRI

Dane dotyczące wpływu ocenianych terapii NAT + IFNB na zmiany demielinizacyjne widoczne w obrazach MRI przedstawiono w publikacji głównej do badania SENTINEL oraz w jednej pracy dodatkowej (Radue 2010).

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że odsetek pacjentów, u których nie obserwowano żadnych zmian widocznych w obrazach MRI po wzmocnieniu gadolinem, był znamienne statystycznie większy w grupie NAT + IFNB w porównaniu z grupą IFNB + PLC po 12 miesiącach (96% vs 75%;  $p = 0,001$ ) oraz 24 miesiącach (96% vs 75%;  $p < 0,001$ ). Przewagę terapii skojarzonej NAT + IFNB nad monoterapią obserwowano również odnośnie odsetka pacjentów bez nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych po 12 miesiącach terapii (72% vs 43%;  $p < 0,001$ ) oraz po 24 miesiącach (67% vs 30%;  $p = 0,001$ ), a także zmian T1-zależnych po 24 miesiącach terapii (42% vs 30%; Tabela 47).

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazach MRI (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd</b>							
12	563/589 (96%)	436/582 (75%)	7,25 [4,69; 11,21]	0,21 [0,17; 0,25]	5 [5; 6]	<0,001	<b>W</b>
24	568/589 (96%)	435/582 (75%)	9,14 [5,69; 14,68]	0,22 [0,18; 0,26]	5 [4; 6]	0,001	<b>W</b>
<b>Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>							
12	422/589 (72%)	248/582 (43%)	3,40 [2,67; 4,34]	0,29 [0,24; 0,34]	4 [3; 5]	<0,001	<b>W</b>
24	395/589 (67%)	175/582 (30%)	4,74 [3,70; 6,06]	0,37 [0,32; 0,42]	3 [3; 4]	0,001	<b>W</b>
<b>Brak nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>							
24	247/589 (42%)	175/582 (30%)	1,68 [1,32; 2,14]	0,12 [0,06; 0,17]	9 [6; 16]	bd	<b>W</b>

Korzyści z dodania NAT do IFNB uwidaczniały się również w odniesieniu do liczby i objętości ognisk demielinizacyjnych widocznych w badaniu MRI. Średnia liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w grupie NAT + IFNB wynosiła 0,1 i była niższa niż w grupie kontrolnej, gdzie odnotowano 0,9 zmiany, co odpowiadało istotnej statystycznie, 89-procentowej redukcji ( $p < 0,001$ ). Przewagę NAT + IFNB nad IFNB + PLC wykazano również w odniesieniu do średniej liczby zmian widocznych w obrazach T2- oraz T1-zależnych we wszystkich analizowanych punktach czasowych ( $p < 0,001$ ; Tabela 48). Średnia objętości ognisk demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI T2- oraz T1-zależnych była istotnie statystycznie mniejsza w ramieniu NAT + IFNB niż w ramieniu kontrolnym ( $p < 0,001$ ; Tabela 49).

Dodatkowo przeprowadzono analizę w warstwach, która wykazała, że dodanie NAT do IFNB przyczyniało się również do istotnej statystycznie redukcji średniej liczby zmian demielinizacyjnych po wzmocnieniu Gd (ogółem oraz T1-zależnych) w większości wyodrębnionych subpopulacji, za wyjątkiem pacjentów z wyjściową liczbą rzutów SM wynoszącą  $\geq 3$  oraz subpopulacji z wyjściową liczbą zmian T2  $< 9$  oraz EDSS  $> 3,5$ , a także kobiet (dla zmian T1-zależnych). Zmiany T2-zależne raportowano istotnie statystycznie rzadziej we wszystkich analizowanych subpopulacjach (wyniki przedstawiono w Aneksie).

Tabela 48

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT + IFNB		IFNB + PLC		NAT +IFNB vs IFNB + PLC		p	G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
<b>Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd</b>								
12	589	0,1 (0,4)	582	0,8 (2,5)	-0,70 [-0,91; -0,49]	-88%	<0,001	<b>W</b>
24	589	0,1 (0,6)	582	0,9 (3,2)	-0,80 [-1,06; -0,54]	-89%	<0,001	<b>W</b>
<b>Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-założnych widocznych w obrazie MRI</b>								
12	589	0,5 (1,2)	582	2,4 (4,1)	-1,90 [-2,25; -1,55]	-76%	<0,001	<b>W</b>
24	589	0,9 (2,1)	582	5,4 (8,7)	-4,50 [-5,23; -3,77]	-83%	<0,001	<b>W</b>
<b>Liczba wszystkich nowych zmian T1-założnych widocznych w obrazie MRI</b>								
12	589	bd	582	bd	ND	-45%	<0,001	<b>W</b>
24	589	bd	582	bd	ND	-38%	<0,001	<b>W</b>

Tabela 49.  
 Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	Zmiana objętości ognisk wyrażona w mm <sup>3</sup>						Zmiana objętości ognisk wyrażona w % <sup>a</sup>						G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p	
Zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych													
12	589	-360,1 (bd)	582	98,7 (bd)	-458,80 [-732,08; -185,52]	<0,001	589	-14,1	582	18,9	-33,00 [-52,66; -13,34]	<0,001	<b>W</b>
24	589	-277,5 (bd)	582	536,6 (bd)	-814,10 [-1299,01; -329,19]	<0,001	589	-11,8	582	27,8	-39,60 [-63,19; -16,01]	<0,001	<b>W</b>
Zmiana objętości widocznych w obrazie MRI T1-zależnych													
24	589	45,4 (bd)	582	198,7 (ba)	-153,30 [-244,61; -61,99]	<0,001	589	3,2 <sup>a</sup>	582	11,0 <sup>a</sup>	ND	<0,001	<b>W</b>

a) Mediana

### 6.3.4. Jakość życia

Jakość życia w badaniu SENTINEL oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36 (Rudick 2007) w 6-, 12- oraz 24-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy statystycznej wskazały na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC stosowanego w terapii skojarzonej z IFNB przez 24-mies. w odniesieniu do szansy uzyskania klinicznie istotnej poprawy w zakresie funkcjonowania fizycznego (PCS). Obserwowano również znamienne statystycznie redukcję odsetka pacjentów z klinicznie istotnym pogorszeniem PCS w grupie leczonej NAT + IFNB w porównaniu z IFNB + PLC. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do klinicznie istotnych zmian w funkcjonowaniu psychicznym (Tabela 50).

Tabela 50.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane dichotomiczne)

Punkt końcowy	Komponent	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT; RD [95% CI] <sup>b</sup>	p <sup>b</sup>	G
Klinicznie istotna poprawa <sup>c</sup>	PCS	137/589 (23%)	101/582 (17%)	1,44 [1,08; 1,92]	17 [10; 77]	IS <sup>a</sup>	W
	MCS	101/589 (17%)	122/582 (21%)	0,78 [0,58; 1,05]	NS; -0,04 [-0,08; 0,01]	NS	Ś
Klinicznie istotne pogorszenie <sup>c</sup>	PCS	97/589 (17%)	126/582 (22%)	0,71 [0,53; 0,96]	20 [11; 145]	IS <sup>a</sup>	W
	MCS	101/589 (17%)	122/582 (21%)	0,78 [0,58; 1,05]	NS; -0,04 [-0,08; 0,01]	NS	Ś

Wynik raportowany po 2 latach.

a) Na korzyść natalizumabu.

b) Wynik analizy z dostosowaniem do wartości wyjściowych.

c) Klinicznie istotna zmiana, zdefiniowana jako zmiana wyniku o 5 (0,5) pkt.

d) Wynik RD podawano, gdy NNT było NS.

Średnie zmiany wyników w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 (Tabela 51) wskazują na znamienne statystycznie przewagę NAT nad PLC stosowanego w terapii skojarzonej z IFNB w odniesieniu do ogólnego samopoczucia fizycznego pacjentów w 12 mies. ( $p < 0,05$ ) oraz 24 mies. terapii ( $p < 0,001$ ). W żadnym z analizowanych punktów czasowych nie zaobserwowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie oddziaływania na ogólne samopoczucie psychiczne.

Analiza poszczególnych składowych kwestionariusza SF-36 (Tabela 51) ujawniła znamienne statystycznie przewagę NAT + IFNB nad IFNB + PLC w większości domen oceniających jakość życia pacjentów związaną z wykonywaniem czynności fizycznych. Najwcześniej różnice na korzyść schematu złożonego zaznaczyły się w odniesieniu do witalności pacjentów (w 6 mies.) i utrzymywały się na istotnym statystycznie poziomie do końca badania. W odniesieniu do domen oceniających jakość życia pacjentów związaną z funkcjonowaniem psychicznym, znamienne statystycznie korzyść z dodania NAT do IFNB w porównaniu z monoterapią IFNB obserwowano wyłącznie dla funkcjonowania w społeczeństwie (od 12 mies.).



**Tabela 51.**  
**Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane ciągłe)**

Komponent/ Domena	Baseline		6 mies.			12 mies.			24 mies.				
	Mb vs Mk	Mb vs Mk <sup>a</sup>	p	MD [95%CI]	G	Mb vs Mk <sup>a</sup>	p	MD [95%CI]	G	Mb vs Mk <sup>a</sup>	p	MD [95%CI]	G
PCS	42.9 vs 42.3	0,28 vs -0,23	NS	ND	Ś	0,69 vs -0,29	<0,05	0,98 [0,00; 1,96]	W	1,03 vs -0,93	<0,001	1,96 [0,79; 3,13]	W
Funkcjonowanie fizyczne	68,3 vs 67,4	0,76 vs -0,77	NS	ND	Ś	1,89 vs -1,32	<0,001	3,21 [1,30; 5,12]	W	2,33 vs -3,08	<0,001	5,41 [2,19; 8,63]	W
Fizyczne ograniczenie codziennych czynności	58,4 vs 55,3	0,01 vs -0,15	NS	ND	Ś	-0,05 vs -0,08	NS	ND	Ś	2,08 vs -2,97	<0,01	5,05 [1,21; 8,89]	W
Odczuwanie bólu	69,0 vs 69,8	-0,24 vs -2,04	NS	ND	Ś	0,21 vs 0,02	NS	ND	Ś	0,60 vs -1,30	NS	ND	Ś
Ogólne poczucie zdrowia	56,1 vs 55,8	0,39 vs -0,34	NS	ND	Ś	2,18 vs -0,90	<0,001	3,08 [1,25; 4,91]	W	3,13 vs -1,43	<0,001	4,56 [1,84; 7,28]	W
Witalność	46,6 vs 46,2	1,83 vs -0,84	<0,001	2,67 [1,08; 4,26]	W	2,28 vs 0,43	<0,05	1,85 [0,00; 3,70]	W	1,75 vs -1,11	<0,001	2,86 [1,16; 4,56]	W
MCS	47,3 vs 48,1	0,03 vs -1,04	NS	ND	Ś	0,42 vs -0,25	NS	ND	Ś	0,18 vs -0,96	NS	ND	Ś
Funkcjonowanie społeczne	73,4 vs 75,0	0,18 vs -2,60	NS	ND	Ś	1,67 vs -0,95	<0,05	2,66 [0,00; 5,32]	W	1,05 vs -4,02	<0,001	5,07 [2,05; 8,09]	W
Psychiczne ograniczenie codziennych czynności	71,1 vs 72,4	0,36 vs -2,85	NS	ND	Ś	0,16 vs -2,04	NS	ND	Ś	0,33 vs -3,82	NS	ND	Ś
Funkcjonowanie psychiczne	69,8 vs 70,9	-0,92 vs -1,77	NS	ND	Ś	0,40 vs -0,18	NS	ND	Ś	0,44 vs -1,43	NS	ND	Ś

Wyniki analizowane w populacji ITT, NAT (N = 589) vs PLC (N = 582).

a) Wartości ujemne wskazują na pogorszenie.

### 6.3.5. Utrata z badania

Dane dotyczące utraty pacjentów z okresu interwencji przedstawiono w publikacji głównej do badania SENTINEL.

Analiza ilościowa wykazała, że odsetek pacjentów utraconych z badania z dowolnej przyczyny wynosił 12% w grupie NAT + IFNB oraz 16% w grupie IFNB + PLC, jednakże różnica ta nie przekroczyła progu istotności statystycznej. Utrata z badania z przyczyn związanych z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa ocenianych interwencji była raportowana z porównywalną częstością w obu grupach (3% vs 2%; Tabela 52).

Tabela 52.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do utraty z badania

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
Utrata z badania ogółem							
24	73/589 (12%)	95/582 (16%)	0,73 [0,52; 1,01]	-0,04 [-0,08; 0,001]	NS	bd	§
Utrata z badania z powodu AEs							
24	17/589 (3%)	14/582 (2%)	1,21 [0,59; 2,47]	0,005 [-0,01; 0,02]	NS	bd	§

### 6.3.6. Zgony

Łącznie w badaniu SENTINEL zmarło dwóch pacjentów (0,34%), w obu przypadkach z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu IFNB. Z informacji przedstawionych przez autorów badania wynika iż jeden z pacjentów zmarł z przyczyn sercowych (niemiarowość zatokowa oraz szmery w sercu stwierdzone w wywiadzie). Przyczyn zgonu drugiego z pacjentów nie wyjaśniono, podano jedynie informację, że pacjent uskarżał się na silny ból i zażywał opioidowe środki przeciwbólowe.

### 6.3.7. Bezpieczeństwo

#### 6.3.7.1. Działania niepożądane ogółem

Dane dotyczące działań niepożądanych bez względu na rodzaj doświadczanego zdarzenia przedstawiono w publikacji głównej do badania SENTINEL.

Wyniki analizy ilościowej wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do działań niepożądanych raportowanych z jakiegokolwiek przyczyny. Ciężkie działania niepożądane o dowolnym podłożu obserwowano u 18% pacjentów z grupy NAT oraz 21% pacjentów z grupy PLC, przy czym obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,23$ ). Również analiza działań niepożądanych o przebiegu poważnym, bez względu

na ich rodzaj, a także działań niepożądanych wymagających przerwania leczenia nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 53).

**Tabela 53.**  
Wyniki analizy klinicznej z badania SENTINEL w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>AEs ogółem</b>							
24	584/589 (>99%)	578/582 (>99%)	0,81 [0,22; 3,03]	-0,002 [-0,01; 0,01]	NS	NS	§
<b>Ciężkie AEs</b>							
24	106/589 (18%)	122/582 (21%)	0,83 [0,62; 1,11]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	0,23	§
<b>Poważne AEs</b>							
24	206/589 (35%)	215/582 (37%)	0,92 [0,72; 1,17]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS	bd	§
<b>AEs prowadzące do zaprzestania terapii</b>							
24	47/589 (8%)	41/582 (7%)	1,14 [0,74; 1,77]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	§

### 6.3.7.2. Szczegółowe działania niepożądane

Szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, że w obu grupach pacjentów do najczęściej raportowanych działań niepożądanych ( $\geq 10\%$  w obu grupach pacjentów) należały: ból głowy, infekcje ogółem, zapalenie nosogardzieli, ból odczuwany w ramionach i nogach, reakcje uogólnione po podaniu leku, depresja, objawy grypopodobne, biegunka, nudności, ból mięśni, niepokój, bezsenność, zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych oraz górnych dróg oddechowych, grypa, kaszel oraz nudności.

W grupie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano znamienne statystycznie większą szansę wystąpienia:

- niepokoju (OR = 1,56 [1,06; 2,30]; NNH = 25 [13; 184];  $p \leq 0,01$ ),
- zapalenia gardła (OR = 1,82 [1,08; 3,07]; NNH = 33 [17; 241];  $\leq 0,05$ ),
- przekrwienia zatok (OR = 2,10 [1,16; 3,79]; NNH = 33 [18; 148];  $p \leq 0,01$ ),
- obrzęku obwodowego (OR = 4,97 [2,05; 12,07]; NNH = 25 [17; 51];  $p < 0,001$ ),
- reakcji nadwrażliwości (OR = 5,52 [1,22; 25,01]; NNH = 65 [36; 301]).

W odniesieniu do pozostałych raportowanych w badaniu działań niepożądanych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie).

Nie zaobserwowano wpływu terapii skojarzonej NAT + IFNB na ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych. Częstość raportowania poszczególnych ciężkich działań niepożądanych była niska ( $< 3\%$ ) i w żadnym przypadku nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie).

W trakcie stosowania terapii skojarzonej NAT z IFNB odnotowano dwa przypadki PML, jeden w trakcie trwania badania, drugi po jego zakończeniu. W pierwszym przypadku liczba otrzymanych dawek NAT w momencie wystąpienia PML wynosiła 29, w drugim natomiast 37. Szczegółowa analiza ryzyka PML związanego ze stosowaniem natalizumabu znajduje się w Rozdziale 9.1.

#### 6.4. Podsumowanie

Analizę kliniczną dla porównania natalizumabu względem placebo przeprowadzono w oparciu od dwa badania RCT:

- AFFIRM, w którym uczestniczyła populacja o różnym stopniu aktywności choroby (populacja ogólna), w tym wyodrębniona *post hoc* podgrupa z szybko postępującą chorobą (**populacja RES**), a natalizumab stosowano w monoterapii w I linii leczenia,
- SENTINEL, w którym uczestniczyła populacja otrzymująca natalizumab w terapii skojarzonej z interferonem beta, w II linii leczenia (**populacja SOT**).

Wyniki analizy z 2-letniego horyzontu czasowego wskazują, że stosowanie natalizumabu zamiast placebo we wszystkich ocenianych grupach pacjentów prowadzi do istotnej statystycznie:

- redukcji częstości i szansy wystąpienia rzutów,
- redukcji szansy utrwalonej progresji choroby,
- redukcji nowych i/lub powiększających się zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI,
- poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz skali VAS (Tabela 54).

Jednocześnie w populacji RES oraz populacji ogólnej obserwowano znamienne statystycznie wzrost szansy całkowitego zaniku oznak choroby aktywnej. Największe, znamienne statystycznie korzyści terapeutyczne ze stosowania NAT obserwowano w populacji RES (Tabela 54).

Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy NAT a PLC w odniesieniu do częstości raportowania działań niepożądanych, w tym również ciężkich (Tabela 54). Poszerzoną analizę profilu bezpieczeństwa dla natalizumabu przeprowadzono w Rozdz. 9.1.

Tabela 54.  
Podsumowanie najważniejszych wyników dla porównania NAT vs PLC w populacji ogólnej i populacji RES (AFFIRM) oraz populacji SOT (SENTINEL) po 2 latach terapii

Punkt końcowy <sup>a</sup>	Populacja ogólna (N = 627 vs N = 315)			Populacja RES (N = 148 vs N = 61)			Populacja SOT (N = 589 vs N = 582)		
	NAT	PLC	OR/MD [95% CI]	NAT	PLC	OR/MD [95% CI]	NAT	PLC	OR/MD [95% CI]
Całkowicie nieaktywne SM	37%	7%	OR = 7,42 [4,66; 11,81]	27%	2%	OR = 21,89 [2,93; 163,34]	bd	bd	bd
ARR ogółem	0,23	0,73	MD = -0,50 [-0,64; -0,36]	0,28	1,46	MD = -1,18 [-1,88; -0,48]	0,34	0,75	MD = -0,41 [-0,51; -0,31]
ARR wymagające sterydów	0,13	0,43	MD = -0,30 [-0,39; -0,21]	0,15	0,76	MD = -0,61 [-0,97; -0,25]	0,23	0,58	MD = -0,35 [-0,42; -0,28]
Pacjenci wolni od rzutów SM	72%	46%	OR = 3,04 [2,29; 4,03]	68%	23%	OR = 7,21 [3,62; 14,38]	61%	37%	OR = 2,63 [2,07; 3,32]
Utrwalona progresja SM	17%	29%	OR = 0,51 [0,37; 0,70]	14%	29%	OR = 0,40 [0,19; 0,81]	23%	29%	OR = 0,80 [0,59; 1,09]
Utrwalona poprawa przebiegu SM	29%	18%	OR = 1,87 [1,23; 2,85]	32%	15%	OR = 3,22 [1,47; 7,06]	bd	bd	bd
Pacjenci bez zmian (%) / średnia zmian (MD) widocznych po wzmacnieniu Gd	97%	72%	OR = 12,41 [7,38; 20,84]	bd	bd	bd	96%	75%	OR = 9,14 [5,69; 14,68]
	0,2	2,4	MD = -1,10 [-1,54; -0,66]	148	61	MD = -2,70 [-4,61; -0,79]	0,1	0,9	MD = -0,80 [-1,06; -0,54]
Pacjenci bez zmian (%) / średnia nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych	57%	15%	OR = 7,88 [5,55; 11,19]	bd	bd	bd	67%	30%	OR = 4,74 [3,70; 6,06]
	1,9	11,0	MD = -9,10 [-10,98; -7,22]	148	61	MD = -14,90 [-21,48; -8,32]	0,9	5,4	MD = -4,50 [-5,23; -3,77]
Pacjenci bez zmian (%) / średnia nowych zmian T1-zależnych	63%	27%	OR = 4,61 [3,42; 6,20]	bd	bd	bd	42%	30%	OR = 1,68 [1,32; 2,14]
	1,1	4,6	MD = -3,50 [-4,35; -2,65]	2,2	7,0	MD = -4,80 [-7,22; -2,38]	bd	bd	bd
Jakość życia: SF-36-PCS	25%	17%	OR = 1,64 [1,16; 2,31] <sup>b</sup>	1,6	-2,2	MD = 3,80 [0,62; 6,98]	23%	17%	OR = 1,44 [1,08; 1,92] <sup>b</sup>
Jakość życia: SF-36-MCS	29%	22%	OR = 1,45 [1,05; 2,00] <sup>b</sup>	3,4	-1,3	MD = 4,70 [0,46; 8,94]	17%	21%	OR = 0,78 [0,58; 1,05] <sup>b</sup>
Utrata z badania ogółem	8%	11%	OR = 0,75 [0,47; 1,18]	bd	bd	bd	12%	16%	OR = 0,73 [0,52; 1,01]
AEs ogółem	95%	96%	OR = 0,77 [0,39; 1,52]	bd	bd	bd	>99%	>99%	OR = 0,81 [0,22; 3,03]
SAEs ogółem	19%	24%	OR = 0,74 [0,53; 1,03]	bd	bd	bd	18%	21%	OR = 0,83 [0,62; 1,11]

a) Dane dychotomiczne wyrażone za pomocą % i wartości OR [95% CI]; dane ciągłe wyrażone za pomocą średniej i wartości MD [95%CI]

b) Kluczicznie: istotna poprawa.

## 7. ANALIZA KLINICZNA DLA PORÓWNANIA NATALIZUMABU Z AKTYWNYMI KOMPparatorAMI

Analiza heterogeniczności przeprowadzona w Rozdz. 5.3 wykazała, że badania dotyczące tych samych okresów obserwacji pomimo pewnych drobnych różnic (np. odnośnie definicji rzutów SM) były stosunkowo homogenne w zakresie najważniejszych cech populacji, takich jak: czas trwania choroby, wyjściowa liczba rzutów SM oraz wyjściowy wynik EDSS. Tym niemniej obserwowano różnice w efektach terapeutycznych uzyskiwanych w grupach kontrolnych (placebo) badań dla poszczególnych leków, które przy założeniu homogeniczności populacji powinny być zbliżone.

W tej sytuacji porównanie pomiędzy lekami przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszym etapie zestawiono wyniki oceny każdego z leków względem placebo (Rozdz. 7.1.1). W drugim etapie przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem (Rozdz. 7.1.2), mając na uwadze, że pomimo pewnej różnorodności między badaniami jest to najlepszy dostępny sposób ilościowego przedstawienia względnej efektywności natalizumabu.

### 7.1. Porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami w populacji ogólnej

#### 7.1.1. Porównania bezpośrednie leków vs placebo

Porównanie pośrednie bez dostosowania przeprowadzono w obrębie badań ze wspólną grupą referencyjną (placebo) w jednakowym okresie raportowania danych, wynoszącym 24 miesiące.

##### 7.1.1.1. Rzuty SM

Analiza średniej rocznej częstości rzutów w 2-letnim horyzoncie czasowym wskazała na istotną statystycznie przewagę wszystkich ocenianych interwencji nad PLC, przy czym największą różnicę obserwowano w przypadku NAT (Tabela 55). W przypadku pozostałych interwencji wartości te utrzymywały się na zbliżonym poziomie (0,22–0,28) i były około dwukrotnie niższe niż te, które obserwowano w grupie NAT. Największe korzyści odnotowano w podgrupie RES otrzymującej NAT.

**Tabela 55.**  
**Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do średniej rocznej częstości rzutów (dane ciągłe)**

Porównanie	Liczba badań (N)	Grupa badana	Grupa kontrolna	MD [95%CI]	
		Średnia (SD)	Średnia (SD)		
<b>Roczna częstość rzutów</b>					
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	0,23 (0,57)	0,73 (1,13)	-0,50 [-0,63; -0,37]
	RES	1 (209)	0,28 (bd)	1,46 (bd)	-1,18 [-1,88; -0,48]
FNG vs PLC	Ogólna	1 (843)	0,18 (0,37)	0,40 (0,68)	-0,22 [-0,29; -0,15]
	RES	1 (85)	0,24 (0,43)	0,74 (0,92)	-0,50 [-0,82; -0,18]
IFNB vs PLC		2 (528)	0,74 (bd)	1,01 (bd)	-0,28 [-0,55; -0,004]
GA vs PLC		1 (251)	0,59 (bd)	0,84 (bd)	0,25 [bd]

Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutów SM oceniany w trakcie 2-letniego horyzontu czasowego był istotnie statystycznie wyższy dla wszystkich interwencji ocenianych względem PLC, z wyjątkiem GA, przy czym największą różnicą w sile interwencji (najwyższe wartości OR oraz najniższe wartości NNT) cechował się NAT. Zaden z ocenianych LMPCh nie prowadził do istotnej statystycznie redukcji odsetka pacjentów doświadczających 1 rzutu SM, natomiast NAT jako jedyny spośród porównywanych leków zmniejszał szansę wystąpienia 2 rzutów SM. Z kolei w odniesieniu do odsetka pacjentów z co najmniej 3 rzutami choroby wszystkie preparaty (z wyjątkiem FNG, dla którego nie było dostępnych danych) okazały się skuteczne, przy czym również w tym przypadku największe korzyści odnosili pacjenci leczeni NAT. Również odsetek pacjentów z rzutami wymagającymi podawania sterydów był najniższy w przypadku natalizumabu (Tabela 56).

Tabela 56. Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT [95%CI]	
<b>Pacjenci wolni od rzutów</b>						
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	454/627 (72%)	145/315 (46%)	<b>3,04 [2,29; 4,03]</b>	4 [4; 6]
	RES	1 (209)	105/148 (71%)	15/61 (34%)	<b>7,49 [3,79; 14,82]</b>	3 [2; 3]
FNG vs PLC	1 (843)	299/425 (70%)	191/418 (46%)	<b>2,82 [2,12; 3,74]</b>	5 [4; 6]	
IFNB vs PLC	3 (959)	178/573 (31%)	71/386 (18%)	<b>2,10 [1,53; 2,89]</b>	8 [6; 13]	
GA vs PLC	2 (299)	56/150 (37%)	40/149 (27%)	1,61 [0,99; 2,63]	NS	
<b>Pacjenci z 1 rzutem SM</b>						
NAT vs PLC	1 (942)	123/627 (20%)	65/315 (21%)	0,94 [0,67; 1,31]	NS	
FNG vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd	
IFNB vs PLC	1 (172)	26/85 (31%)	26/87 (30%)	1,03 [0,54; 1,98]	NS	
GA vs PLC	1 (48)	17/5 (28%)	3/23 (13%)	2,59 [0,58; 11,56]	NS	
<b>Pacjenci z 2 rzutami SM</b>						
NAT vs PLC	1 (942)	36/627 (6%)	63/315 (20%)	<b>0,24 [0,16; 0,38]</b>	8 [6; 11]	
FNG vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd	
IFNB vs PLC	1 (172)	15/85 (18%)	10/87 (11%)	1,65 [0,70; 3,91]	NS	
GA vs PLC	1 (48)	3/25 (12%)	2/23 (9%)	1,43 [0,22; 9,44]	NS	
<b>Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM</b>						
NAT vs PLC	1 (942)	14/627 (2%)	41/315 (13%)	<b>0,15 [0,08; 0,28]</b>	10 [7; 15]	
FNG vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd	
IFNB vs PLC	2 (732)	117/458 (26%)	112/274 (41%)	<b>0,45 [0,32; 0,62]</b>	6 [5; 10]	
GA vs PLC	2 (299)	24/150 (16%)	49/149 (33%)	<b>0,40 [0,23; 0,69]</b>	6 [4; 14]	
<b>Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów</b>						
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	111/627 (18%)	134/315 (43%)	<b>0,29 [0,21; 0,39]</b>	4 [3; 5]
	RES	1 (209)	30/148 (20%)	36/61 (59%)	<b>0,18 [0,09; 0,34]</b>	3 [2; 5]
FNG vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd	
IFNB vs PLC	1 (560)	151/373 (40%)	105/187 (56%)	<b>0,53 [0,37; 0,76]</b>	7 [5; 15]	
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd	

### 7.1.1.2. Przebieg choroby wg EDSS

Wyniki analizy w odniesieniu do utrwalonej progresji SM, utrzymującej się przez okres 12 tygodni, wskazują na istotną statystycznie przewagę wszystkich interwencji ocenianych względem PLC, z wyjątkiem IFNB, dla którego wyniki znajdują się na granicy istotności statystycznej. Wyniki porównania GA oraz IFN względem placebo cechują się niską precyzją z uwagi na małą liczebność próby. Ponadto w przypadku porównania GA vs PLC istnieje wysokie ryzyko błędu raportowania



(reporting bias), gdyż dane dla tego punktu końcowego nie były dostępne w jednym z spośród trzech badań klinicznych porównujących GA z PLC. Największą różnicą w sile interwencji (najniższe wartości OR i NNT) cechował się NAT (Tabela 57). W populacji RES istotną statystycznie redukcję szansy utrwalenia progresji MS obserwowano jedynie w badaniu dla NAT, podczas gdy w FNG wynik ten nie przekroczył progu istotności statystycznej.

Tabela 57.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do utrwalonej progresji SM (dane dichotomiczne)

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT [95%CI]	
<b>Utrwalona progresja SM przez 12 tyg.</b>						
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	107/627 (17%)	91/315 (29%)	0,51 [0,37; 0,70]	9 [6; 17]
	RES	1 (209)	21/148 (14%)	18/61 (29%)	0,40 [0,19; 0,81]	7 [4; 39]
FNG vs PLC	Ogólna	1 (843)	75/425 (18%)	101/418 (24%)	0,67 [0,48; 0,94]	16 [9; 97]
	RES	1 (85)	7/48 (15%)	8/37 (22%)	0,62 [0,20; 1,90]	NS
IFNB vs PLC	1 (560)	108/373 (29%)	69/187 (37%)	0,70 [0,48; 1,07]	NS	
GA vs PLC	2 (299)	31/150 (21%)	47/149 (32%)	0,56 [0,33; 0,95]	10 [5; 87]	

Ocena stopnia niepełnosprawności wyrażona średnią zmianą wyniku w skali EDSS w 2-letnim horyzoncie czasowym wskazuje na istotną statystycznie przewagę wszystkich analizowanych terapii nad PLC, przy czym największą różnicę w efekcie zdrowotnym obserwowano dla NAT, najmniejsza natomiast dla FNG (Tabela 58).

Tabela 58.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do zmiany średniego wyniku wg EDSS (dane ciągłe)

Porównanie	Liczba badań (N)	Grupa badana	Grupa kontrolna	MD [95%CI]
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	
<b>Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS</b>				
NAT vs PLC	1 (856)	0,04 (0,86)	0,41 (1,09)	-0,37 [-0,52; -0,22]
FNG vs PLC	1 (843)	0,00 (0,88)	0,13 (0,94)	-0,13 [-0,25; -0,01]
IFNB vs PLC	2 (671)	0,06 (1,09)	0,37 (1,17)	-0,28 [-0,46; -0,11]
GA vs PLC	1 (151)	-0,05 (1,13)	0,21 (0,99)	-0,26 [-0,52; 0,00]

### 7.1.1.3. Zmiany w obrazie MRI

Analiza danych w odniesieniu do nowych lub powiększających się zmian T2 zależnych wskazała na znamienne statystycznie przewagę wszystkich ocenianych interwencji względem placebo, z wyjątkiem GA, dla którego nie było dostępnych danych. Korzyści związane ze zmniejszeniem częstości występowania zmian widocznych po wzmocnieniu Gd wykazano tylko w przypadku stosowania NAT

oraz FNG, natomiast pod tym względem IFNB nie różnił się istotnie statystycznie od placebo (Tabela 59; Tabela 60).

Tabela 59.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne)

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT [95%CI]
<b>Pacjenci bez zmian widocznych po wzmocnieniu Gd</b>					
NAT vs PLC	1 (942)	608/627 (97%)	227/315 (72%)	12,41 [7,38; 20,84]	5 [4; 6]
FNG vs PLC <sup>a</sup>	1 (701)	331/369 (90%)	216/332 (65%)	4,68 [3,12; 7,01]	5 [4; 6]
IFNB vs PLC	1 (165)	52/33 (71%)	47/82 (57%)	1,83 [0,96; 3,49]	NS
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Pacjenci bez nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>					
NAT vs PLC	1 (942)	360/627 (57%)	46/315 (15%)	7,88 [5,55; 11,19]	3 [3; 3]
FNG vs PLC	1 (709)	187/370 (50%)	72/339 (21%)	3,79 [2,72; 5,27]	4 [3; 5]
IFNB vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd

a) Z analizy wykluczono wszystkie pomiary zebrane w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu SM wymagającego podania sterydów.

Tabela 60.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)

Porównanie	Liczba badań (N)	Grupa badana Średnia (SD)	Grupa kontrolna Średnia (SD)	MD [95%CI]	
<b>Liczba zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu Gd</b>					
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	0,1 (1,4)	1,2 (3,9)	-1,10 [-1,54; -0,66]
	RES	1 (209)	0,5 (2,8)	3,2 (7,4)	-2,70 [-4,61; -0,79]
FNG vs PLC <sup>a</sup>	Ogólna	1 (701)	0,20 (0,80)	1,10 (2,40)	-0,90 [-1,17; -0,63]
	RES	1 (bd)	0,55 (bd) <sup>b</sup>	1,29 (bd) <sup>b</sup>	bd [bd]
IFNB vs PLC	1 (165)	0,80 (2,00)	1,65 (4,35)	-0,85 [-1,89; 0,19]	
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	
<b>Nowe lub powiększające się zmiany widoczne w obrazie MRI T2-zależnym</b>					
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	1,9 (9,2)	11,0 (15,7)	-9,10 [-10,98; -7,22]
	RES	1 (209)	4,2 (17,8)	19,1 (23,6)	-14,90 [-21,48; -8,32]
FNG vs PLC <sup>a</sup>	Ogólna	1 (709)	2,50 (7,20)	9,80 (13,20)	-7,30 [-8,89; -5,71]
	RES	1 (bd)	6,30 (bd) <sup>b</sup>	17,23 (bd) <sup>b</sup>	bd [bd]
IFNB vs PLC	1 (158)	3,20 (3,6)	4,80 (4,4)	-1,60 [-2,85; -0,35]	
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	

a) Z analizy wykluczono wszystkie pomiary zebrane w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu SM wymagającego podania sterydów.

b) Nie podano rodzaju zmiany.

#### 7.1.1.4. Utrata z badania

Odsetek pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny w 2-letnim horyzoncie czasowym był znamienne statystycznie niższy w grupie FNG w porównaniu z grupą PLC. W przypadku pozostałych interwencji różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Wykazano również, że IFNB w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zwiększa szansę wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w 2-letnim okresie obserwacji, natomiast wyniki analizy dla pozostałych porównań wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 61).

**Tabela 61.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do utraty z badania

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT (H) [95%CI]
<b>Utrata z badania ogółem</b>					
NAT vs PLC	1 (942)	52/675 (8%)	34/315 (11%)	0.75 [0.47; 1.18]	NS
FNG vs PLC	1 (843)	56/425 (13%)	86/418 (21%)	<b>0.59 [0.41; 0.85]</b>	NNT = 14 [9; 43]
IFNB vs PLC	2 (807)	41/497 (8%)	33/310 (11%)	0.96 [0.58; 1.59]	NS
GA vs PLC	1 (151)	19/125 (15%)	17/126 (13%)	1.15 [0.57; 2.33]	NS
<b>Utrata z powodu AEs</b>					
NAT vs PLC	1 (942)	15/627 (2%)	6/315 (2%)	1.26 [0.48; 3.29]	NS
FNG vs PLC	1 (843)	13/425 (3%)	18/418 (4%)	0.70 [0.34; 1.45]	NS
IFNB vs PLC	3 (1108)	22/655 (3%)	4/453 (1%)	4.66 [1.60; 13.55]	NNH = 33 [21; 83]
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd

#### 7.1.1.5. Działania niepożądane ogółem

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem oraz ciężkie działania niepożądane, raportowano tylko w badaniach dotyczących NAT i FNG. W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy aktywną terapią a grupą kontrolną. Działania niepożądane będące przyczyną zaprzestania leczenia częściej obserwowano w grupie IFNB niż w ramieniu PLC, natomiast dla pozostałych porównań różnica pomiędzy grupami nie przekroczyła progu istotności statystycznej (Tabela 62).

Tabela 62.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT [95%CI]
<b>AEs ogółem</b>					
NAT vs PLC	1 (924)	596/627 (95%)	300/312 (96%)	0,77 [0,39; 1,52]	NS
FNG vs PLC	1 (843)	401/425 (94%)	387/418 (93%)	1,34 [0,77; 2,32]	NS
IFNB vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Ciężkie AEs</b>					
NAT vs PLC	1 (942)	119/627 (19%)	75/312 (24%)	0,74 [0,53; 1,03]	NS
FNG vs PLC	1 (843)	43/425 (10%)	56/418 (13%)	0,73 [0,48; 1,11]	NS
IFNB vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
<b>AEs prowadzące do przerwania terapii</b>					
NAT vs PLC	1 (942)	38/627 (6%)	13/315 (4%)	1,50 [0,79; 2,86]	NS
FNG vs PLC	1 (843)	32/425 (8%)	32/418 (8%)	0,98 [0,59; 1,64]	NS
IFNB vs PLC	1 (560)	15/373 (4%)	2/187 (1%)	3,88 [0,88; 17,13]	33 [18; 211]
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd

#### 7.1.1.6. Szczegółowe działania niepożądane

##### Natalizumab

Wyniki analizy szczegółowych danych z zakresu bezpieczeństwa terapii natalizumabem przedstawiono w Rozdz. 6.1.8.2.

##### Fingolimod

Do działań niepożądanych obserwowanych najczęściej w obu grupach pacjentów ( $\geq 10\%$ ) podczas 24 miesięcy obserwacji należały: infekcje (dolnych i górnych dróg oddechowych, nosogardzieli, układu moczowego oraz grypa), ból głowy, ból pleców, biegunka i kaszel, przy czym znamienne statystycznie częściej w grupie FNG niż w grupie PLC raportowano:

- **ból pleców** (OR = 1,79 [1,11; 2,89]; NNH = 20 [11; 109]),
- **biegunkę** (OR = 1,66 [1,04; 2,66]; NNH = 23 [12; 258]),
- **infekcje dolnych dróg oddechowych** (OR = 1,68 [1,001; 2,81]; NNH = 27 [13; 1843]),
- **zapalenie oskrzeli** (OR = 2,34 [1,25; 4,36]; NNH = 22 [13; 78])
- **nieprawidłowe wyniki czynności wątroby** (OR = 3,54 [2,12; 5,90]; NNH = 9 [6; 14]), w tym:
  - wzrost poziomu ALT (OR = 3,08 [2,29; 4,14]; NNH = 3 [3; 5]),
- **leukopenię** (OR = 12,12 [1,57; 93,60]; NNH = 38 [23; 106]),

- **limfopenię** (OR = 7.61 [1.73; 33.49]; NNH = 32 [20; 85]).

Analiza ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazała, że w grupie FNG w porównaniu z grupą PLC znamienne statystycznie częściej obserwowano **3-krotne przekroczenie normy ALT** (OR = 5.43 [2.39; 12.35]; NNH = 14 [10; 25]). W odniesieniu do pozostałych ciężkich działań niepożądanych nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Wyniki analizy statystycznej wykazały również, że pacjenci stosujący FNG zamiast PLC byli znamienne statystycznie bardziej narażeni na obniżenie **spoczynkowej częstości rytmu serca** do poziomu <50 bpm (NNH = 33 [18; 200]) oraz spadku o 15 bpm (NNH = 6 [4; 9]). U pacjentów stosujących FNG istotnie statystycznie częściej obserwowano spadek spoczynkowego **ciśnienia tętniczego** skurczowego o 20 mmHg (NNH = 19 [10; 172]) oraz rozkurczowego o 15 mmHg (NNH = 13 [7; 46]).

Wykaz wszystkich działań niepożądanych raportowanych w badaniu FREEDOMS z uwzględnieniem rodzaju zdarzeń przedstawiono w Aneksie.

### **Interferony beta**

W okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące do działań niepożądanych obserwowanych najczęściej w obu grupach pacjentów ( $\geq 10\%$ ) należały: działania niepożądane związane z układem nerwowym (ból głowy, depresja), z układem pokarmowym (biegunka, nudności), reakcje uczuleniowe i infekcje (dreszcze, ból mięśni, gorączka, objawy grypopodobne, zapalenie błony śluzowej nosa zmęczenie) oraz reakcje w miejscu iniekcji (stan zapalny, ból w miejscu iniekcji, inne poza zapaleniem reakcje w miejscu iniekcji), przy czym znamienne statystycznie częściej w grupie IFNB niż w grupie PLC raportowano:

- **reakcje w miejscu iniekcji, w tym:**
  - ból (OR = 1,69 [1.04; 2.74]; NNH = 13 [7; 93]),
  - stany zapalne (OR = 11,00 [6,98; 17,34]; NNH = 1 [1; 2]),
  - oraz inne reakcje poza zapaleniem (OR = 3,34 [2,07; 5,40]; NNH = 4 [3; 7]).
- **dreszcze** (OR = 2.68 [1.57; 4.57]; NNH = 12 [8; 23]),
- **gorączka** (OR = 1.97 [1.37; 2,84]; NNH = 9 [6; 19]),
- **leukopenia** (OR = 5.43 [2.44; 12.09]; NNH = 7 [5; 11])
- **limfopenia** (OR = 2.55 [1.53; 4.26]; NNH = 7 [5; 14])
- **granulocytopenia** (OR = 4,07 [1,81; 9,16]; NNH = 10 [6; 18]),
- **podwyższony poziom ALT** (OR = 7,94 [3,60; 17,53]; NNH = 5 [4; 6]).

Wykaz wszystkich działań niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących porównania IFNB z PLC z uwzględnieniem rodzaju zdarzeń przedstawiono w Aneksie.

## Octan glatirameru

W okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące do działań niepożądanych obserwowanych najczęściej w obu grupach pacjentów ( $\geq 10\%$ ) należały: dolegliwości związane z układem nerwowym (ból, zawroty głowy, senność), pokarmowym (dolegliwości żołądkowe, nudności, utrata apetytu, zaparcia) oraz układem krążenia (omdlenia, palpacje), a także inne zdarzenia takie, jak: bóle stawów, duszność, nadmierne pocenie się, skurcze, wysypka oraz reakcje w miejscu wkłucia (ból, naciek, obrzęk, opuchlizna, stwardnienie, świąd, wybroczyny, zaczerwienienie, zapalenie) i samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione. Znamienne statystycznie różnice pomiędzy GA a placebo występowały w przypadku:

- **samoograniczających się, krótkotrwałych reakcji uogólnionych** (OR = 5,47 [1,80; 16,58]; NNH = 8 [5; 19]) w tym:
  - ból w klatce piersiowej i uderzenia gorąca (OR = 16,01 [0,90; 283,45]; RD = 0,06 [0,01; 0,10]; NNH = 17 [10; 75]),
  - duszności (OR = 9,10 [2,05; 40,48]; NNH = 8 [5; 20]),
  - palpacje (OR = 4,04 [1,14; 14,37]; NNH = 17 [9; 107]).
- **reakcje w miejscu iniekcji** (OR = 6,62 [3,31; 13,23]; NNH = 3 [2; 4]), w tym:
  - ból (OR = 6,89 [1,05; 45,09]; NNH = 2 [1; 8]),
  - naciek (OR = 4,16 [1,95; 8,88]; NNH = 5 [3; 10]),
  - obrzęk (OR = 9,04 [4,80; 17,02]; NNH = 2 [1; 2]),
  - opuchlizna (OR = 34,83 [6,91; 175,65]; NNH = 2 [1; 2]),
  - stwardnienie (OR = 29,70 [3,95; 223,35]; NNH = 5 [3; 8]),
  - świąd (OR = 11,79 [5,50; 25,28]; NNH = 2 [2; 3]),
  - zaczerwienienie (OR = 3,45 [1,01; 11,81]; NNH = 3 [1; 56]),
  - zapalenie (OR = 5,51 [2,43; 12,48]; NNH = 4 [3; 8]).

Wykaz wszystkich działań niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących porównania GA z PLC z uwzględnieniem rodzaju zdarzeń przedstawiono w Aneksie.

## Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 63) podsumowano działania niepożądane, które były najczęstsze, a także istotne statystycznie w każdym z porównań

Tabela 63.  
Zestawienie istotnych i/lub najczęściej występujących działań niepożądanych dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo

Punkt końcowy	NAT vs PLC	FNG vs PLC	IFNB vs PLC	GA vs PLC
Biegunka	bd	NNH = 23 [12; 258]	NS	bd
Ból głowy	NS	NS	NS	NS
Ból pleców	bd	NNH = 20 [11; 109]	bd	bd
Ból stawów	NS	NS	bd	NS
Depresja	NS	NS	NS	bd
Dreszcze	NNH = 48 [26; 290] <sup>c</sup>	bd	NNH = 12 [8; 23]	bd
Gorączka	bd	bd	NNH = 9 [6; 19]	bd
Granulocytopenia	bd	bd	NNH = 10 [6; 18]	bd
Infekcja dolnych dróg oddechowych	NS	NNH = 27 [13; 1843]	bd	bd
Infekcja dróg moczowych	NS	NS	bd	bd
Infekcja skórna	NNH = 31 [16; 404]	bd	bd	bd
Infekcja pochwy	NNH = 19 [9; 3619]	bd	bd	bd
Leukopenia	bd	NNH = 38 [23; 106]	NNH = 7 [5; 11]	bd
Limfopenia	bd	NNH = 32 [20; 85]	NNH = 7 [5; 14]	bd
Nudności	bd	NS	NS	NS
Objawy grypopodobne	NS <sup>a</sup>	NS <sup>b</sup>	NS	bd
Obniżenie spoczynkowej częstości rytmu serca <50 bpm	bd	NNH = 33 [18; 200]	bd	bd
Omdlenia	NS	bd	bd	NS
Opuchlizna w miejscu iniekcji	bd	bd	bd	NNH = 2 [1; 2]
Podwyższony poziom ALT	bd	NNH = 3 [3; 5] NNH <sub>S<sub>AE</sub></sub> = 14 [10; 25]	NNH = 5 [4; 6]	bd
Reakcje alergiczne	NNH = 19 [12; 50]	bd	bd	bd
Reakcje uogólnione po podaniu leku	NNH = 16 [8; 167]	bd	bd	bd
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione	bd	bd	bd	NNH = 8 [5; 19]
Stan zapalny w miejscu iniekcji	bd	ND	NNH = 1 [1; 2]	NNH = 4 [3; 8]
Stwardnienie w miejscu iniekcji	bd	ba	bd	NNH = 5 [3; 8]
Ból w miejscu iniekcji	bd	bd	NNH = 13 [7; 93]	NNH = 2 [1; 8]
Świąd w miejscu iniekcji	bd	bd	bd	NNH = 2 [2; 3]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	bd	ba	bd	NNH = 3 [1; 56]

Punkt końcowy	NAT vs PLC	FNG vs PLC	IFNB vs PLC	GA vs PLC
Naciek w miejscu iniekcji	bd	bd	bd	NNH = 5 [3; 10]
Obrzęk w miejscu iniekcji	bd	bd	bd	NNH = 2 [1; 2]
Spadek spoczynkowego ciśnienia tętniczego	skurczowego	bd	NNH = 19 [10; 172]	bd
	rozkurczowego	bd	NNH = 13 [7; 46]	bd
Wysypka	NS	bd	bd	NS
Zaburzenia czynności wątroby	NS	NNH = 9 [6; 14]	bd	bd
Zapalenie gardła	NS	NS	bd	bd
Zapalenie błony śluzowej nosa	bd	NS	NS	bd
Zapalenie oskrzeli	bd	NNH = 22 [13; 1843]	bd	bd
Zawroty głowy	NS	NS	bd	NS
Zmęczenie	NNH = 17 [8; 1106]	NS	NS	bd

a. Infekcja wirusem grypy

b. W badaniu raportowany jako NS ( $p > 0.05$ )

### 7.1.2. Porównanie pośrednie metodą MTC

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MTC poprzedzono analizą dostępności danych, które umożliwiły stworzenie sieci połączeń pomiędzy poszczególnymi interwencjami. Szczegółowe zestawienie tych danych zaprezentowano w Aneksie, poniżej przedstawiono natomiast jego uproszczoną formę graficzną. Wynika z niego, że przeprowadzenie MTC dla porównania natalizumabu ze wszystkimi aktywnymi komparatorami w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych (rzuty i progresja SM) było możliwe dla: średniej zmiany EDSS, odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM oraz odsetka pacjentów z progresją niepełnosprawności utrwaloną przez co najmniej 12 tyg. Ponadto w zakresie profilu bezpieczeństwa porównanie pośrednie NAT ze wszystkimi komparatorami przeprowadzono dla utraty z badania ogółem: utraty z powodu AEs, a także działań niepożądanych wykluczających dalsze przyjmowanie leku.

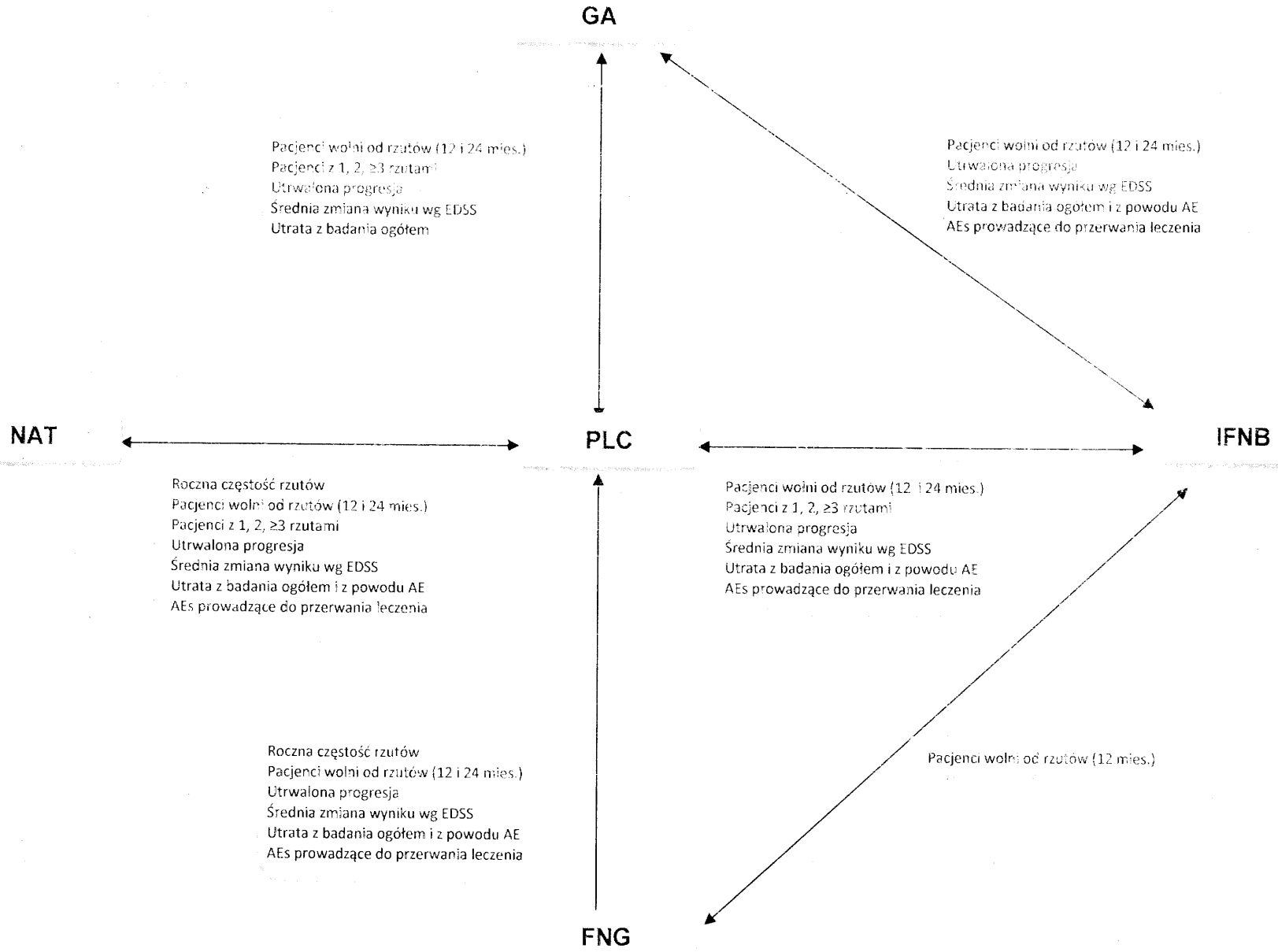
Odsetek pacjentów wolnych od rzutów SM nie dostarcza pełnej informacji o wpływie ocenianej interwencji na redukcję rzutów choroby. Takim parametrem jest natomiast ARR (roczna częstość rzutów), jednakże z uwagi na sposób prezentowania danych dla tego punktu końcowego w poszczególnych pracach (brak wartości SD lub SE w grupach badanych i kontrolnych) przeprowadzenie MTC możliwe było w tym przypadku wyłącznie dla porównania natalizumabu z fingolimdem. Dla pozostałych komparatorów dostępne były natomiast dane dotyczące odsetka pacjentów z 1 rzutem, z 2 rzutami lub z co najmniej 3 rzutami, które wspólnie z informacją o odsetku pacjentów bez rzutów pozwalają wnioskować o wpływie poszczególnych leków na redukcję częstości rzutów SM.



Nie przeprowadzono porównania pośredniego MTC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI z uwagi na różnice w sposobie raportowania danych, w tym w szczególności różnice w doborze analizowanych prób (np. ITT vs pacjenci, którzy ukończyli 24 miesiące terapii), kierunku obserwacji (analiza prospektywna lub analiza *post hoc*), a przede wszystkim rodzaju uwzględnianych zmian (w badaniach dla FNG nie uwzględniano zmian uwidocznionych w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu SM).

Nie przeprowadzono również porównania pośredniego odsetka pacjentów wolnych od objawów choroby aktywnej, gdyż parametr ten, stanowiący nowy koncept w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa LMPCh, raportowany był jedynie w badaniu AFFIRM dla natalizumabu.

Rysunek 3.  
 Graficzna ilustracja przejść pomiędzy poszczególnymi lekami w ramach MTC wraz z wykazem punktów końcowych, dla których przeprowadzenie MTC było możliwe



### 7.1.2.1. Rzuty choroby

NAT w porównaniu z FNG w sposób istotny statystycznie zmniejsza średnią roczną częstość rzutów SM, natomiast nie stwierdzono różnic pomiędzy interwencjami odnośnie odsetka pacjentów wolnych od rzutów zarówno po 12 miesiącach, jak również w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę, że roczna częstość wszystkich rzutów w najlepszy sposób odzwierciedla wpływ interwencji na szansę ich wystąpienia, uprawnione jest wnioskowanie, że natalizumab cechuje się korzystniejszym wpływem na redukcję częstości rzutów niż fingolimod (Tabela 64).

NAT w porównaniu z pozostałymi komparatorami (IFNB oraz GA) istotnie statystycznie zwiększa szansę pozostania wolnym od rzutu w 12- oraz 24-mies. horyzoncie czasowym, a jednocześnie zmniejsza odsetek pacjentów z 2 oraz  $\geq 3$  rzutami SM. Pomimo braku możliwości porównania pośredniego w odniesieniu do rocznej częstości rzutów, dostępne dane (dla odsetka pacjentów bez rzutów oraz odsetka pacjentów z 2 oraz  $\geq 3$  rzutami) pozwalają pośrednio wnioskować, że w zakresie redukcji częstości rzutu choroby NAT jest opcją bardziej skuteczną niż IFNB oraz GA (Tabela 64).

Przeprowadzona dodatkowo analiza prawdopodobieństwa, że dany lek z grupy pozwala osiągnąć najlepsze efekty terapeutyczne (parametr T), wykazała przewagę NAT nad pozostałymi opcjami w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych w 2-letnim horyzoncie czasowym. Najlepsze efekty uzyskiwali pacjenci leczeni GA (Tabela 65).

Tabela 64.  
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do rzutów choroby

Punkt końcowy		NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Roczna częstość rzutów		BD	MD = -0,28 [-0,42; -0,14]	BD
Odsetek pacjentów	Bez rzutów (12 mies.)	OR = 1,46 [1,002; 2,14]	OR = 0,89 [0,60; 1,32]	OR = 1,76 [1,14; 2,72]
	Bez rzutów (24 mies.)	OR = 1,54 [1,05; 2,28]	OR = 1,08 [0,72; 1,60]	OR = 1,59 [1,06; 2,39]
	z 1 rzutem	OR = 0,91 [0,44; 1,90]	BD	OR = 0,33 [0,06; 1,66]
	z 2 rzutami	OR = 0,14 [0,05; 0,39]	BD	OR = 0,15 [0,02; 1,30]
	z $\geq 3$ rzutami	OR = 0,33 [0,16; 0,67]	BD	OR = 0,39 [0,17; 0,91]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii, chyba że zaznaczono inaczej

Tabela 65.  
Wyniki analizy prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie w odniesieniu do redukcji rzutów SM

Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym w grupie (T)	
Roczna częstość rzutów	ND	
Bez rzutów (12 mies.)	1. FNG (0,70) > 2. NAT (0,68) > 3. IFNB (0,59) > 4. GA (0,54)	
Bez rzutów (24 mies.)	1. NAT (0,55) > 2. FNG (0,53) > 3. IFNB (0,44) > 4. GA (0,43)	
Odsetek pacjentów	z 1 rzutem	1. NAT (0,81) > 2. IFNB (0,79) > 3. GA (0,58)
	z 2 rzutami	1. NAT (0,97) > 2. IFNB (0,81) > 3. GA (0,80)
	z ≥3 rzutami	1. NAT (0,94) > 2. GA (0,86) > 3. IFNB (0,84)

### 7.1.2.2. Przebieg choroby wg EDSS

Wyniki porównania pośredniego metodą MTC wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie szansy wystąpienia utrwalonej progresji SM w trakcie 24 mies. terapii. Z kolei nasilenie przebiegu SM mierzone całkowitą średnią zmianą wyniku EDSS obserwowaną w 2-letnim horyzoncie czasowym było istotnie statystycznie niższe u pacjentów stosujących NAT w porównaniu z FNG, natomiast nie różniło się znamienie statystycznie od pozostałych opcji terapeutycznych, czyli IFNB oraz GA (Tabela 66).

Przeprowadzona dodatkowo analiza prawdopodobieństwa uzyskania najlepszych efektów terapeutycznych (parametr T) w odniesieniu do redukcji szansy progresji SM utrwalonej w czasie wykazała, że najwyższe wskaźniki uzyskano dla NAT, natomiast najniższe dla FNG, aczkolwiek różnice pomiędzy poszczególnymi lekami były niewielkie (Tabela 67).

Tabela 66.  
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do progresji SM wg EDSS

Punkt końcowy	Wyniki porównania pośredniego: OR / MD [95% CI]		
	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Utrwalona progresja SM	OR = 0,76 [0,49; 1,20]	OR = 0,75 [0,47; 1,20]	OR = 0,83 [0,52; 1,33]
Średnia zmiana wyniku EDSS	MD = -0,07 [-0,28; 0,14]	MD = -0,24 [-0,43; -0,05]	MD = -0,15 [-0,38; 0,08]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii.

Tabela 67.  
Wyniki analizy prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie w odniesieniu do redukcji progresji SM

Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym w grupie (T)
Utrwalona progresja SM	1. NAT (0,81) > 2. GA (0,78) > 3. IFNB (0,77) > 4. FNG (0,76)
Średnia zmiana wyniku EDSS	ND

### 7.1.2.3. Utrata z badania

Wyniki porównania pośredniego metodą MTC wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami w zakresie utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu działań niepożądanych. W przypadku obu punktów końcowych najwyższe wartości parametru T odnotowywano dla FNG, najniższe natomiast w przypadku GA, przy czym różnice między interwencjami były niewielkie (Tabela 68; Tabela 69).

**Tabela 68.**  
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do utraty pacjentów z badania

Punkt końcowy	Wyniki porównania pośredniego: OR [95% CI]		
	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Utrata z badania ogółem	0.79 [0.43; 1.48]	1.28 [0.71; 2.31]	0.62 [0.32; 1.18]
Utrata z badania z powodu AEs	0.25 [0.05; 1.13]	1.93 [0.56; 6.62]	0.21 [0.04; 1.21]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii.

**Tabela 69.**  
Wyniki analizy prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie w odniesieniu do redukcji utraty z badania

Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym w grupie (T)
Utrata z badania ogółem	1. FNG (0,92) > 2. NAT (0,90) > 3. IFNB (0,88) > 4. GA (0,85)
Utrata z badania z powodu AEs	1. FNG (0,99) > 2. NAT (0,98) > 3. IFNB (0,94) > 4. GA (0,92)

### 7.1.2.4. Działania niepożądane

Wyniki porównania pośredniego metodą MTC wskazały na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami w zakresie szansy wystąpienia działań niepożądanych wykluczających dalsze przyjmowanie leku. Najwyższe wartości parametru T odnotowywano dla FNG, najniższe natomiast w przypadku GA (Tabela 70; Tabela 71)

**Tabela 70.**  
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii

Punkt końcowy	Wyniki porównania pośredniego: OR [95% CI]		
	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
AEs prowadzące do przerwania terapii	0.31 [0.05; 1.88]	1.56 [0.68; 3.58]	0.37 [0.05; 2.54]

Tabela 71.

Wyniki analizy prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie w odniesieniu do redukcji działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii

Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym w grupie (T)
AEs prowadzące do przerwania terapii	1. FNG (0,97) > 2. NAT (0,95) > 3. GA (0,87) > 4. IFNB (0,85)

## 7.2. Porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami w populacji docelowej

Wyniki porównania pośredniego dla populacji ogólnej wykorzystano przy wnioskowaniu o względnej efektywności NAT oraz aktywnych komparatorów w grupach RES oraz SOT zgodnie z założeniem, że kierunek wnioskowania statystycznego będzie zbliżony w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach zgodnych z wnioskiem refundacyjnym. Zasadność takiego podejścia wyjaśniono poniżej.

### 7.2.1. Populacja RES

W celu wykazania, że względne różnice pomiędzy poszczególnymi lekami uzyskane w populacji ogólnej będą zachowane również w populacji RES, przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której przedstawiono dane dla NAT i FNG pochodzące z populacji RES, natomiast dane dla pozostałych komparatorów z populacji ogólnych (wobec braku danych dla subpopulacji RES). Z uwagi na ograniczenie takiego podejścia i jego pomocniczy charakter, na podstawie uzyskanych rezultatów ocenie poddany został wyłącznie kierunek wnioskowania wyznaczony na podstawie prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie (parametr T), pod uwagę nie były natomiast brane różnice w wielkość uzyskiwanego efektu terapeutycznego wyznaczone miarą efektu (w tym przypadku CR i MU). Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie weryfikacyjnej przeprowadzonej przez brytyjską agencję HTA (NICE), takie ograniczone wnioskowanie o względnej skuteczności NAT i wybranych komparatorów w populacji RES na podstawie danych z populacji ogólnych mieści się w granicach dopuszczalnego błędu. [170] NICE wskazał, że we wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu na populację ogólną składali się pacjenci RES, co wynika bezpośrednio z charakterystyk wyjściowych prób badanych, w których średnia roczna częstość rzutów przed rekrutacją przekraczała jeden (patrz Rozdz. 5.3.2.; Tabela 19). Na podstawie kierunku obserwacji wyników uzyskanych w populacji RES z badania dla NAT i FNG, a także przy dodatkowym założeniu, że w przypadku leków o nieznanym mechanizmie działania w SM (IFNB) nie ma podstaw do wnioskowania o rozbieżnym wpływie terapii na przebieg choroby u pacjentów RES i w populacji ogólnej, uznano, że efekty zdrowotne uzyskiwane w populacji ogólnej będą reprezentatywne (co najmniej porównywalne) dla populacji RES.

Uzyskane wyniki wskazują, że w populacji RES kierunek wnioskowania o względnej efektywności klinicznej leków w zakresie redukcji szansy wystąpienia rzutu SM oraz utrwalenia progresji choroby wyznaczony wielkością parametru T nie odbiega od obserwowanego w populacji ogólnej.

Należy zwrócić uwagę, że w populacji RES redukcja średnie rocznej częstości rzutów w wyniku zastosowania NAT była numerycznie większa (MD = -1,18 [-1,88; -0,48]) niż w przypadku stosowania FNG (MD = -0,50 [-0,82; -0,18]). Uzyskany wynik porównania pośredniego dla porównania NAT względem FNG nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD = -0,68 [-1,45; 0,09]), co najprawdopodobniej związane jest z małą liczebnością próby badanej dla FNG (N = 85), a w konsekwencji niską precyzją wyniku.

Tabela 72.  
Wyniki porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów w populacji RES

Punkt końcowy	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Populacja RES			
Roczna częstość rzutów SM <sup>a</sup>	MD = -0,90 [-1,65; -0,15]	MD = -0,68 [-1,45; 0,09]	BD
Odsetek pacjentów bez rzutów	OR = 3,92 [1,87; 8,23]	OR = 2,73 [1,30; 5,77] <sup>b</sup>	OR = 4,05 [1,91; 8,57;]
Utrwalona progresja SM	OR = 0,59 [0,27; 1,30]	OR = 0,64 [0,17; 2,52]	OR = 0,64 [0,29; 1,44]

a) z uwagi na brak wystarczających danych do przeprowadzenia MTC analizę porównawczą w tym punkcie końcowym przeprowadzono metodą Buchera;

b) wynik z populacji ogólnej, brak danych dla populacji RES

Tabela 73.  
Wyniki analizy prawdopodobieństwa w populacji RES, że dany lek jest najlepszy w grupie

Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym w grupie (T)
Populacja RES	
Roczna częstość rzutów	ND
Odsetek pacjentów bez rzutów	1. NAT (0,72) > 2. FNG (0,49) > 3. IFNB (0,41) > 4. GA (0,40)
Utrwalona progresja SM	1. NAT (0,85) > 2. GA (0,79) > 3. IFNB (0,77) = FNG (0,77)

### 7.2.2. Populacja SOT

W celu wykazania, że wyniki uzyskane w populacji ogólnej (I linia leczenia) będą odzwierciedlały względne różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami również w przypadku populacji SOT, dokonano uzupełniającego przeszukania baz informacji medycznej ukierunkowanego na identyfikację prób klinicznych przeprowadzonych w populacjach wcześniej leczonych LMPCh.

W wyniku uzupełniającego przeszukania literatury odnaleziono dwa badania dla natalizumabu (Prosperini 2012, Lanzillo 2012) oraz trzy badania dla octanu glatirameru (Zwibel 2006, Carra 2008, Coan 2006), w których populację stanowili pacjenci po niepowodzeniu LMPCh. [171–175] Dodatkowo przy ocenie skuteczności natalizumabu w populacji SOT uwzględniono wyniki rejestru TOP dostarczone przez Zamawiającego. [176] Wszystkie wymienione prace pod względem metodologicznym stanowiły obserwacyjne próby kliniczne. W przypadku fingolimodu dane porównujące efektywność kliniczną tego leku w I linii oraz II linii leczenia pochodzą z badań RCT

(FREEDOMS oraz TRANSFORMS), w których uczestniczyła populacja mieszana pod względem wcześniejszego stosowania LMPCh (wyniki analizy w warstwach przeprowadzonej przez autorów badania). [146, 160]

Ocenę skuteczności terapii II linii z zastosowaniem poszczególnych leków przeprowadzono w odniesieniu do rocznej częstości rzutów SM (klinicznie istotny punkt końcowy, wyniki dostępne dla wszystkich interwencji). We wszystkich analizowanych przypadkach wielkość efektu zdrowotnego, wyrażona procentową redukcją rocznej częstości rzutów, w populacji SOT była zbliżona do tej obserwowanej w populacji ogólnej (I linia). Nie zaobserwowano, aby pacjenci stosujący poszczególne interwencje w II linii leczenia osiągnęli istotnie gorsze bądź lepsze efekty terapeutyczne niż chorzy nieleczeni LMPCh (Tabela 74).

Tabela 74.  
Porównanie efektywności klinicznej NAT, GA oraz FNG stosowanych w I linii leczenia względem II linii leczenia w odniesieniu do rocznej częstości rzutów SM

Interwencja	Badanie (N)	I linia (populacja ogólna)			II linia (populacja SOT)		
		PRZED	PO	MD%	PRZED	PO	MD%
NAT	TOP (1362)	2,35	0,17	-93%	1,96	0,21	-89%
	Lanzillo 2012 (50)	x	x	x	1,66	0,42	-75%
GA	Zwibel 2006 (805)	1,36	0,34	-75%	1,68	0,42	-75%
	Carra 2008 (114)	0,80	0,20	-75%	0,63	0,14	-77%
	Caon 2006 (85)	x	x	x	1,32	0,52	-60%
FNG	FREEDOMS (425)	1,5 <sup>a</sup>	0,14	-91%	1,5 <sup>a</sup>	0,25	-83%
	TRANSFORMS (431)	1,5 <sup>a</sup>	0,15	-90%	1,5 <sup>a</sup>	0,26	-90%

a) ARR w populacji łącznej.

Dodatkowo w pracy Prosperini 2012 przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności różnych strategii terapeutycznych stosowanych w II linii leczenia SM. Do badania zakwalifikowano 268 pacjentów z RRSM, u których wcześniejsza terapia z zastosowaniem IFNB lub GA zakończyła się niepowodzeniem po co najmniej roku leczenia. Grupę badaną stanowili pacjenci, którzy w II linii leczenia zdecydowali się na stosowanie NAT. W grupie kontrolnej uczestniczyli pacjenci, u których wcześniejszą terapię zastąpiono (ang. *switch*, SWI) innym niż NAT lekiem immunomodulującym.

Skuteczność poszczególnych schematów oceniano w odniesieniu do stopnia kontroli objawów choroby, mierzonych wskaźnikami klinicznymi (rzuty i progresja choroby) oraz radiologicznymi (zmiany w obrazie MRI). Po 12 miesiącach terapii zaobserwowane różnice faworyzowały wprawdzie NAT, ale nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, natomiast po 24 miesiącach terapii stwierdzono istotną statystycznie przewagę NAT nad grupą kontrolną odnośnie objawów klinicznych oraz radiologicznych (Tabela 75).



Tabela 75.

Porównanie efektywności NAT względem innych schematów terapeutycznych (SWI) w II linii leczenia SM

Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT = 106; n (%)	SWI = 161; n (%)	RR [95% CI]	p
Brak rzutów SM	12	88 (83%)	116 (72%)	0,66 [0,43; 1,01]	0,055
	24	82 (77%)	82 (51%)	<b>0,46 [0,31; 0,68]</b>	0,0001
Brak utrwalonej progresji EDSS	12	99 (93%)	141 (88%)	0,62 [0,32; 1,21]	0,18
	24	88 (83%)	107 (67%)	<b>0,55 [0,36; 0,85]</b>	0,0045
Brak zmian w obrazie MRI	12	69 (65%)	100 (62%)	0,92 [0,67; 1,26]	0,71
	24	63 (59%)	58 (36%)	<b>0,56 [0,41; 0,76]</b>	0,0003
Całkowity brak oznak aktywności choroby	12	66 (62%)	87 (54%)	0,81 [0,59; 1,11]	0,23
	24	54 (51%)	34 (21%)	<b>0,46 [0,35; 0,61]</b>	0,0001

W pracy Lanzillo 2012 retrospektywnie oceniano skuteczność NAT w II linii leczenia. Do badania zakwalifikowano 50 pacjentów z RRSM, nieskutecznie leczonych  $\geq 1$  LMPCh. W analizowanej populacji w trakcie wcześniejszej terapii I linii nie uzyskano istotnej statystycznie redukcji rocznej częstości rzutów oraz obserwowano nasilenie choroby mierzone wskaźnikiem EDSS.

Po 12 miesiącach terapii NAT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie rocznej częstości rzutów, zwiększenie odsetka pacjentów wolnych od rzutów, stabilizację wyniku EDSS oraz wzrost odsetka pacjentów wolnych od zmian widocznych w obrazach MRI (Tabela 76).

Tabela 76.

Porównanie efektywności NAT w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym względem terapii LMPCh u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh

Punkt końcowy	Liczba pacjentów	LMPCh (I linia leczenia)			NAT (II linia leczenia)		
		PRZED	PO	p	PRZED	PO	p
Roczna częstość rzutów <sup>ab</sup>	50	1,26	1,06	0,1416	1,66	0,42	<0,0001
Brak rzutów SM	50	18%	38%	0,058	16%	70%	<0,001
Pacjenci z 1 rzutem SM	50	48%	34%	0,058	32%	20%	<0,001
Pacjenci z $\geq 2$ rzutami SM	50	34%	28%	0,058	52%	10%	<0,001
Wynik EDSS <sup>c</sup>	50	2,82	3,07	0,000	4,07	4,07	NS
Brak zmian widocznych w obrazie MRI	20	65%	70%	BD	45%	85%	0,046
Liczba powiększonych zmian w obrazie MRI <sup>a</sup>	20	1,05	1,05	1,000	1,55	0,25	0,0658

a) Średnia.

b) Na podstawie estymacji Kaplana-Meiera obserwowano istotny statystycznie trend wskazujący na przewagę terapii NAT nad LMPCh (p = 0,0149).

c) Mediana.

### 7.2.3. Podsumowanie

Uzyskane wyniki wskazują, że efekty terapeutyczne osiągane w I linii leczenia z zastosowaniem NAT, GA lub FNG nie odbiegają w sposób istotny od tych, które obserwowano w II linii leczenia, co potwierdza fakt, że różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy NAT a komparatorami, stwierdzone dla populacji ogólnej, będą również zachowane w przypadku stosowania leku w populacji SOT. Również kierunek obserwacji na podstawie wyników dla prawdopodobieństwa T uzyskanych w populacji RES jest zbieżny z kierunkiem wnioskowania dla populacji ogólnej. Jednocześnie wyniki badania obserwacyjnego Prosperini 2012 potwierdzają wnioski z porównania pośredniego, że w 2-letnim horyzoncie czasowym terapia NAT cechuje się lepszym profilem skuteczności niż inne schematy terapeutyczne (GA oraz IFN $\beta$ ).

### 7.3. Wpływ stosowania się do zaleceń terapeutycznych na efektywność kliniczną terapii

Dane dotyczące efektywności klinicznej leków pochodzące z badań randomizowanych mogą odbiegać od obserwowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, a jedną z głównych przyczyn tego zjawiska jest mniej restrykcyjne stosowanie się pacjentów do zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) i częste przerywanie terapii (ang. *persistence*) w fazie oceny pozaeksperymentalnej.

W pracy Halpern 2011 oceniono *adherence* i *persistence* poszczególnych LMPCh. Analizie porównawczej poddano stopień przestrzegania zaleceń lekarskich w trakcie terapii NAT, IFN $\beta$  oraz GA. Podczas wyszukiwania nie odnaleziono danych dotyczących *adherence* i *persistence* w przypadku terapii fingolimodem, co należy tłumaczyć zbyt krótką obecnością tego leku na rynku w fazie postmarketingowej do przeprowadzenia takiej oceny.

Dane w badaniu Halpern 2011 zbierano na drodze retrospektywnej analizy kart pacjentów archiwizowanych w szpitalach oraz aptekach, a także w wyniku przeszukania bazy danych, prowadzonej w ramach narodowego systemu ubezpieczenia. Populację docelową stanowili pacjenci stosujący II linię LMPCh. Dodatkowe kryteria włączenia do analizy uwzględniały brak stosowania terapii I linii w trakcie  $\geq 90$  dni od momentu zadeklarowania rozpoczęcia terapii II linii oraz pełna informacja o historii leczenia w okresie 3 mies. przed włączeniem terapii II linii oraz  $\geq 3$  mies. po jej rozpoczęciu. Zebrane informacje pochodzą łącznie od 1381 pacjentów. Stopień *adherence* mierzono za pomocą współczynnika przyjmowania leku (ang. *Medical Possession Ratio*, MPR), oznaczającego liczbę dni, w których chory faktycznie otrzymał lek, do liczby dni, w których powinien przyjąć kolejne dawki (współczynnik MPR na poziomie  $> 0,80$  oznacza stosowanie się do zaleceń lekarskich). *Persistence* definiowano poprzez liczbę dni, w trakcie których pacjent regularnie przyjmował lek, do momentu przerwania terapii (przerwa pomiędzy przyjęciem kolejnych dawek dłuższa niż 60 dni oznaczała przerwanie terapii).

Mediana horyzontu czasowego analizy wyniosła 389,5 dnia. Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci poddani terapii NAT istotnie statystycznie częściej stosowali się do zaleceń terapeutycznych w porównaniu z pacjentami poddanymi leczeniu IFNB oraz GA. Przejawiało się to zarówno lepszym średnim MPR, jak też wyższą średnią liczbą dni pozostawania na terapii. Odpowiednio również odsetki pacjentów z lepszym *adherence* oraz *persistence* były istotnie statystycznie wyższe, gdy otrzymaną terapię stanowił NAT, a nie GA czy IFNB ( $p \leq 0,05$ ; Tabela 77; Tabela 78).

Tabela 77.  
Wyniki dotyczące MPR i kontynuowania terapii u pacjentów poddanych leczeniu SM w II linii

Porównanie	Grupa badana (NAT)		Grupa kontrolna (IFNB/GA)		MD [95%CI]
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	
<b>Wskaźnik <i>adherence</i>: MPR</b>					
NAT vs IFNB	288	0,85 (0,23)	624	0,76 (0,28)	0,09 [0,06; 0,12]
NAT vs GA			469	0,76 (0,29)	0,09 [0,05; 0,13]
<b>Wskaźnik <i>persistence</i> [dni]</b>					
NAT vs IFNB	288	313,00 (216,00)	625	266,15 (241,06)	46,85 [15,55; 78,15]
NAT vs GA			469	274 (249)	39,00 [5,38; 72,62]

Tabela 78.  
Wyniki dotyczące stosowania się do zaleceń lekarskich i zaprzestania leczenia u pacjentów poddanych leczeniu SM w II linii

Porównanie	NAT: n/N (%)	IFNB/GA: n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p
<b>Liczba pacjentów, którzy osiągnęli MPR <math>\geq 0,80</math></b>						
NAT vs IFNB	215/288 (75%)	383/634 (60%)	1,93 [1,42; 2,63]	0,14 [0,08; 0,21]	8 [5; 13]	<0,01
NAT vs GA		283/469 (60%)	1,94 [1,40; 2,68]	0,14 [0,08; 0,21]	7 [5; 14]	<0,001
<b>Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia na 60 dni</b>						
NAT vs IFNB	84/288 (29%)	266/624 (43%)	0,55 [0,41; 0,75]	-0,13 [0,20; -0,07]	8 [5; 15]	<0,05
NAT vs GA		283/469 (60%)	0,59 [0,43; 0,81]	-0,12 [0,19; -0,05]	9 [6; 20]	0,001

## 7.4. Podsumowanie

Porównanie pośrednie metodą MTC, a także obserwacja wyników porównań bezpośrednich leków względem wspólnej grupy referencyjnej (placebo), prowadzą do zbieznych wniosków, że w 2-letnim horyzontie czasowym:

1. Najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie redukcji częstości rzutów SM jest NAT.
2. Poszczególne leki nie różnią się pomiędzy sobą w zakresie szansy wystąpienia u:rwalonej progresji SM.

3. Wyniki uzyskano metodą MTC wskazują przy tym, że nasilenie objawów SM mierzone całkowitą średnią zmianą w EDSS było istotnie statystycznie mniejsze w grupie NAT w porównaniu z grupą FNG i nie różniło się dla pozostałych ocenianych LMPCh, czyli IFNB i GA.
4. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi opcjami w zakresie szansy utraty z badania z dowolnej przyczyny lub z przyczyn związanych z profilem bezpieczeństwa. Również szansa doświadczenia działania niepożądanego wykluczającego dalszą terapię nie różniła się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami
5. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki porównań bezpośrednich leków vs placebo wykazała, że w fazie eksperymentalnej:
  - a. większość raportowanych działań niepożądanych nie różniła się znamienne statystycznie pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych porównań.
  - b. NAT zwiększała częstość występowania: zmęczenia, reakcji alergicznych, reakcji uogólnionych po podaniu leku, infekcji skórnych, infekcji pochwy oraz dreszczy,
  - c. FNG zwiększała częstość występowania: bólu pleców, biegunki, infekcji dolnych dróg oddechowych, nieprawidłowych parametrów czynności wątroby, leukopenii i limfopenii, a także obniżonego ciśnienia tętniczego krwi oraz obniżonej częstości rytmu serca (<50 bpm),
  - d. IFNB zwiększała częstość występowania: reakcji w miejscu iniekcji (ból, stan zapalny i inne), dreszczy, gorączki, leukopenii, limfopenii, granulocytopenii, podwyższonego poziomu ALT,
  - e. GA zwiększała częstość występowania: samoograniczających się, krótkotrwałych reakcji uogólnionych (ból w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, duszności, palpacje) oraz reakcji w miejscu iniekcji (ból, naciek, obrzęk, opuchlizna, stwardnienie, świąd, zaczerwienienie, zapalenie)
6. Badania przeprowadzone w warunkach codziennej praktyki klinicznej wskazują, że pacjenci przyjmujący NAT istotnie statystycznie częściej stosują się do zaleceń lekarskich aniżeli pacjenci leczeni IFNB oraz GA. Oznacza to, że różnica w efektach zdrowotnych pomiędzy NAT a komparatorami, stwierdzona na podstawie badań eksperymentalnych, może być jeszcze większa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Z uwagi na brak danych dla FNG nie udało ustalić różnic pomiędzy NAT a FNG odnośnie stosowania się do zaleceń lekarskich.

## 8. ANALIZA RZECZYWISTEJ EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU

Analizę efektywności klinicznej natalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzono na podstawie materiałów dostarczonych przez Zamawiającego, które zawierały dane pochodzące z międzynarodowych programów oraz rejestrów i innych doniesień ukierunkowanych na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu. Uwzględniono wyniki zebrane w programie TOP oraz w następujących rejestrach:

- duńskim,
- szwajcarskim,
- francuskim,
- francuskim (TYSEDMUS),
- belgijskim (związany z TOP),
- włoskim (AIFA),
- niemiecko-szwajcarskim,
- szwedzkim.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki odnoszące się do skuteczności, przy czym ograniczono je do najważniejszych, pod względem klinicznym, punktów końcowych, takich jak: roczna częstość rzutów SM, postęp choroby wg EDSS oraz aktywność choroby. Dane dotyczące bezpieczeństwa natalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zaprezentowano w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa (9.1).

### 8.1. Roczna częstość rzutów

We wszystkich analizowanych programach i rejestrach, niezależnie od przyjętego horyzontu czasowego przeprowadzonej analizy (od 44 tyg. do 3 lat), obserwowano wyraźne obniżenie średniej częstości rzutów SM w porównaniu z wartościami początkowymi (██████████). W przypadku programu TOP i rejestrów: szwajcarskiego, francuskiego oraz niemiecko-szwajcarskiego obserwowano istotną statystycznie redukcję rocznej częstości rzutów w porównaniu z wartościami początkowymi (██████████). ██████████

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 8.2. Przebieg choroby wg EDSS

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

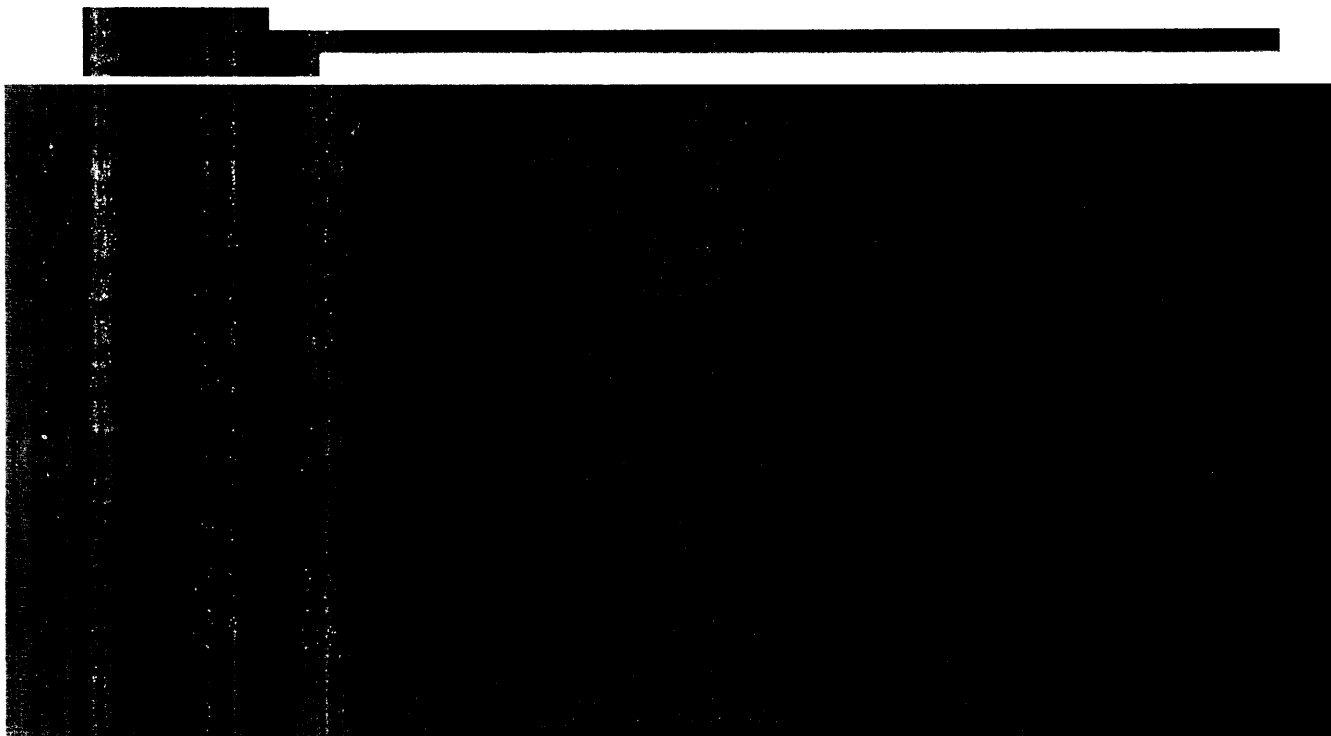
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



### 8.3. Choroba nieaktywna

[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]

#### 8.4. Podsumowanie

Podsumowując, wyniki dotyczące skuteczności rzeczywistej raportowane w poszczególnych programach i zagranicznych rejestrach są spójne z poznanym już profilem skuteczności natalizumabu i wskazują na: niską roczną częstość rzutów, stabilizację choroby wyrażoną wg skali EDSS oraz wyciszenie klinicznych i radiologicznych cech aktywności choroby ([REDACTED]). [176]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

## 9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych towarzyszących terapii poszczególnymi lekami, opartą na wynikach badań randomizowanych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, dokonano również poszerzonej oceny ich profilu bezpieczeństwa. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA),
- Australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (TGA),
- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykorzystano również publikacje odnalezione na drodze systematycznego przeszukania literatury, odnoszące się do faz przedłużonych badań randomizowanych. Posłużono się także innymi doniesieniami naukowymi dotyczącymi profilu bezpieczeństwa ocenianych interwencji (badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne) oraz materiałami wewnętrznymi dostarczonymi przez Zamawiającego, obejmującymi dane z rejestrów postmarketingowych oraz PSUR za okres od maja do listopada 2011 roku.

Zestawienie prac uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa przedstawiono w Aneksie.

### 9.1. Natalizumab

#### 9.1.1. Postępująca wielogniskowa encefalopatia

Jednym z najgroźniejszych powikłań związanych z leczeniem natalizumabem jest postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML). W trakcie trwania badań klinicznych odnotowano 3 przypadki wystąpienia PML, w tym 2 przypadki u pacjentów ze zdiagnozowanym SM i 1 przypadek u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna. O przypadkach wystąpienia PML informowały agencje ds. leków FDA, EMA, URPLW MiPB. [179–181] Doniesienia na temat wystąpienia przypadków oportunistycznej infekcji mózgu były przyczyną czasowego wycofania preparatu z obrotu w 2005 roku. Po ponownym dopuszczeniu preparatu na rynek (czerwiec 2006) do marca 2012 roku odnotowano 212 przypadków PML. Aktualnie szacowana częstość występowania PML wynosi 2,1 na 1000 osób. Spośród 212 zachorowań na PML w przypadku 22% odnotowano zgon będący następstwem zakażenia. [30] [REDACTED]

[REDACTED] Według danych z bazy EudraVigilance do chwili obecnej (d. 25 czerwca 2012), wystąpiło 391 przypadków PML, jednak ze względu na brak informacji o liczbie

pacjentów poddanych terapii natalizumabem, dane te nie pozwalają na oszacowanie współczynnika zapadalności. [182] [REDACTED]

### Czynniki ryzyka

Do chwili obecnej zidentyfikowano 3 główne czynniki mające bezpośredni związek z rozwojem PML, tj. dłuższy czas trwania terapii natalizumabem, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych oraz obecność przeciwciał JCV. [30] W pracy Bloomgren 2012 na podstawie najnowszych danych postmarketingowych, danych z badań klinicznych oraz w oparciu o dane z niezależnego szwedzkiego rejestru oszacowano wartość współczynników zapadalności na PML z uwzględnieniem powyższych czynników ryzyka. [30]

Na podstawie analizy raportowanych przypadków wykazano, że ryzyko wystąpienia PML jest najniższe w czasie w pierwszych 12 miesięcy terapii (0,04 na 1000 osób) i rośnie po 2 latach terapii. Dla okresu interwencji wynoszącego od 37 do 48 miesięcy ryzyko to wynosiło 1,99 na 1000 osób. [30]

Na podstawie zgromadzonych danych ustalono, że terapię immunosupresyjną przed wdrożeniem natalizumabu częściej stosowali pacjenci, u których zdiagnozowano PML, aniżeli chorzy bez zdiagnozowanego PML (populacja badania TYGRIS). Oszacowano, że 34,5% pacjentów z PML leczonych natalizumabem w porównaniu z 23,5% pacjentów z badania TYGRIS przed rozpoczęciem terapii natalizumabem było leczonych za pomocą co najmniej jednego leku immunosupresyjnego. Spośród leków immunosupresyjnych w analizowanych populacjach najczęściej stosowano mitoksantron, metotreksat, cyklofosfamid, azatopiryna oraz mykofenolan mofetilu (Tabela 83). Nie zaobserwowano związku pomiędzy częstością PML a czasem trwania terapii immunosupresyjnej oraz czasem pomiędzy zakończeniem terapii immunosupresyjnej a wdrożeniem natalizumabu (Tabela 83) [30]

Tabela 83.

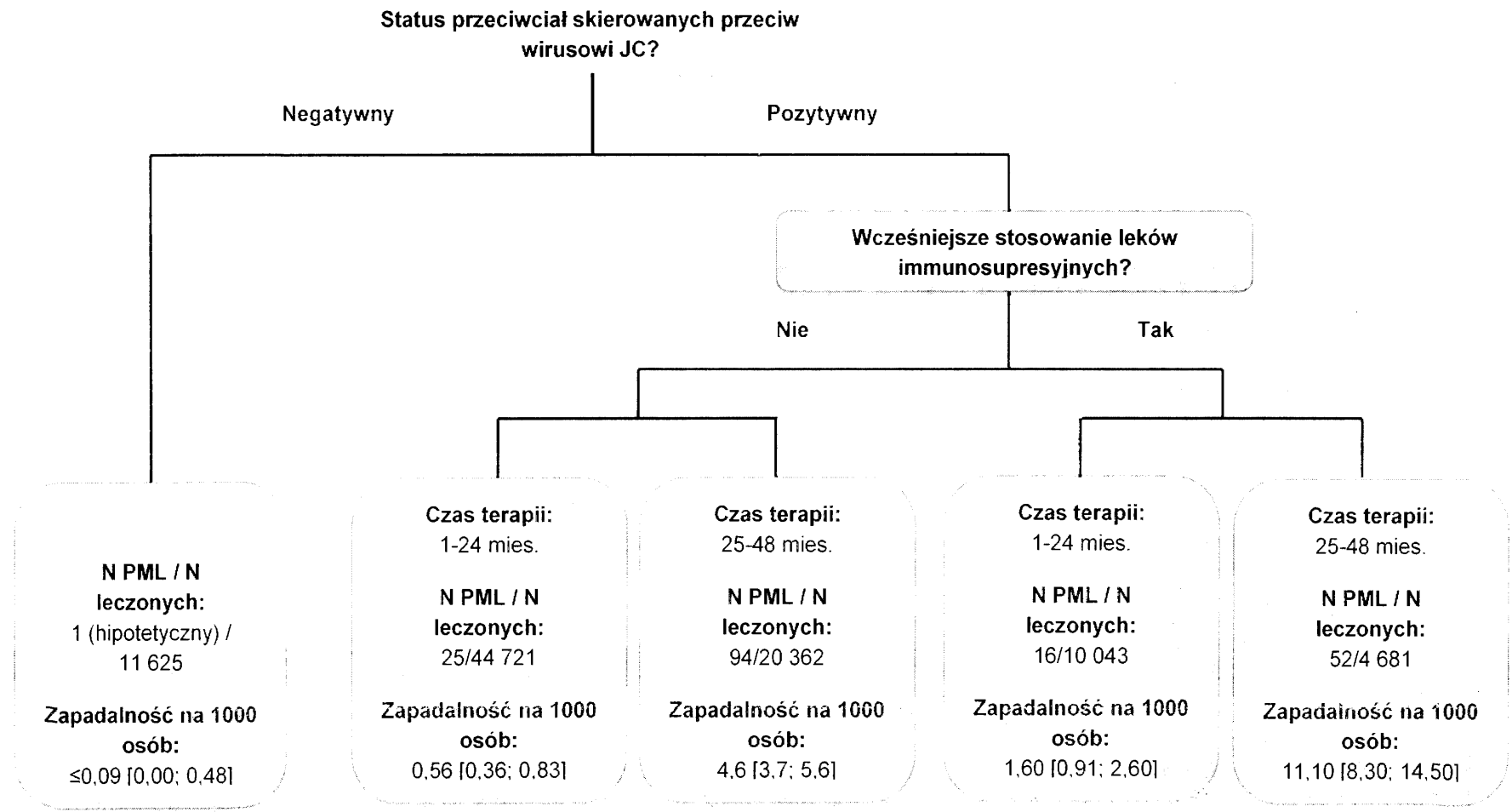
Wcześniejsze stosowanie terapii immunosupresyjnej wśród pacjentów z SM stosujących natalizumab (na podstawie danych postmarketingowych oraz danych z badań obserwacyjnych) [30]

	Potwierdzone przypadki PML wśród pacjentów stosujących terapię immunosupresyjną Dane postmarketingowe (N = 68)	Pacjenci z badania TYGRIS stosujący wcześniejszą terapię immunosupresyjną (N = 792)
<b>Rodzaj leku immunosupresyjnego (%)</b>		
Mitoksantron	38 (56%)	344 (43%)
Metotreksat	9 (13%)	45 (6%)
Azatopityna	11 (16%)	133 (17%)
Cyklofosfamid	14 (21%)	71 (9%)
Mykofenolan motefilu	6 (9%)	48 (6%)
Inne	8 (12%)	201 (25%)
<b>Czas trwania terapii immunosupresyjnej [mies.]</b>		
Średnia [zakres]	19,90 [0,03; 204,00]	10,10 [<1,00; 24,00]
<b>Czas pomiędzy stosowaniem terapii immunosupresyjnej a zastosowaniem natalizumabu [mies.]</b>		
Średnia [zakres]	25,80 [0,5; 95,40]	8,50 [<1,00; 24,00]

Na podstawie danych z badań AFFIRM, TYGRIS-US, STRATYFY-1 oraz szwedzkiego rejestru SM, obecność przeciwciał skierowanych przeciwko JCV stwierdzono u około 55% pacjentów z SM. Zaobserwowano także, że odsetek osób zakażonych wirusem JC wzrasta z wiekiem, a ponadto jest wyższy w grupie mężczyzn niż wśród kobiet. [30] Otrzymane wyniki w populacji ogólnej porównano z wynikami otrzymanymi dla 54 pacjentów z PML (grupa reprezentatywna dla 212 potwierdzonych przypadków PML). U wszystkich 54 pacjentów z PML stwierdzono obecność przeciwciał JCV oraz wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami ( $p < 0,001$ ), wskazując jako czynnik ryzyka rozwoju PML występowanie przeciwciał JCV. [30]

Pacjenci stosujący terapię immunosupresyjną przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem, u których stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciwko JCV, a łączny czas trwania terapii natalizumabem przekraczał okres 2 lat (25–48 mies.), charakteryzują się najwyższym współczynnikiem zapadalności, wynoszącym 11 przypadków na 1000 osób (11,1 [8,3; 14,5]). Dotychczas nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia PML u pacjenta z ujemnym wynikiem testu na obecność przeciwciał JCV (Rysunek 4). Estymowane prawdopodobieństwo wystąpienia PML w tej grupie chorych wynosi mniej niż 0,09 na 1000 osób (współczynnik obliczony przy założeniu, że w analizowanej grupie chorych wystąpił 1 hipotetyczny przypadek PML).

Rysunek 4.  
Współczynnik zapadalności na PML z uwzględnieniem czynników ryzyka



## Testy diagnostyczne

Zakażenie wirusem JC stanowi jeden z kluczowych czynników ryzyka rozwoju PML. [30] Wirus występuje powszechnie na całym świecie, a obecność przeciwciał anti-JCV stwierdza się u około 90% populacji ogólnoswiatowej. Po zakażeniu wirus zwykle przechodzi w fazę latencji i u większości osób nie wywołuje dolegliwości. Do jego aktywacji może dojść w warunkach upośledzenia funkcji układu immunologicznego, np. na skutek terapii immunosupresyjnej. [31] W celu zidentyfikowania osób narażonych na kontakt z wirusem JC, a przez to zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML, firmy Biogen Idec i Elan opracowały dwustopniowy immunoenzymatyczny test diagnostyczny (STRATIFY JCV™) przeznaczony do wykrywania przeciwciał przeciwko JCV występujących w surowicy lub w osoczu. [39, 40, 184, 185] Test diagnostyczny STRATIFY JCV™ poddano krzyżowej walidacji (w trzech odrębnych laboratoriach), oceniającej precyzję w obrębie oznaczeń i pomiędzy oznaczeniami, w tym także czułość, swoistość, selektywność i zakłócenia matrycy, wiarygodność oraz stabilność odczynnika. Analiza ponad 100 próbek surowicy i osocza w każdym z ośrodków wykazała wyraźną zdolność testu STRATIFY JCV™ do wykrywania przeciwciał przeciwko JCV. [184]

Przydatność kliniczną testu STRATIFY JCV™ oceniano w ramach dużych, wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach klinicznych (STRATA; STRATIFY-1, STRATIFY-2). [39, 40] W badaniu Gorelik 2010 ocenie statusu obecności przeciwciał poddano populację 831 pacjentów z SM biorącą udział w badaniu STRATA. Wynik dodatni oznaczenia uzyskano u 54% spośród 831 pacjentów, natomiast wyniki fałszywie negatywne u 2,5% (spośród 204 pacjentów), u których test referencyjny wykonany metodą PCR dał wynik dodatni. Ponadto obecność przeciwciał potwierdzono u wszystkich 17 pacjentów z PML, dla których dostępne były próbki pobrane (w okresie 6-180 mies.) przed rozpoznaniem PML. Wynik ten (100% trafnych detekcji) był istotnie statystycznie lepszy od teoretycznie oczekiwanego tj. 54% uzyskanego w populacji pacjentów z SM ( $p < 0,0001$ ). [39] W badaniu STRATIFY-1, do którego zakwalifikowano 1096 pacjentów, obecność przeciwciał przeciwko JCV stwierdzono u 56% pacjentów, natomiast wyniki fałszywie negatywne uzyskano u 2,7% pacjentów. Uzyskanie w badaniu rezultaty były analogiczne do wyników innych badań, w których częstość występowania przeciwciał wahała się od 47 do 60% (np. TYGRIS-US – 47,6%; szwedzki rejestr SM – 55%; AFFIRM – 54,6%). [29, 40] Dodatkowo w badaniu STRATIFY-1, zaobserwowano, że przeciwciała przeciwko JCV występują istotnie statystycznie częściej u mężczyzn niż u kobiet ( $p = 0,0019$ ), a ich rozpowszechnienie wzrasta wraz z wiekiem ( $p = 0,0001$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy częstością występowania przeciwciał przeciwko JCV a ekspozycją na natalizumab ( $p = 0,9709$ ) oraz wcześniejszym stosowaniem terapii immunosupresyjnej ( $p = 0,6632$ ). [40]

Dzięki zastosowaniu wiarygodnego i walidowanego testu diagnostycznego (STRATIFY JCV™) możliwe jest zidentyfikowanie osób będących nosicielami JCV, a przez to znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML poprzez wykluczenie z grupy otrzymującej natalizumab chorych obciążonych obecnością przeciwciał anti-JCV.

## Rokowanie

Oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu, jakim jest PML, zazwyczaj prowadzi do zgonu lub ciężkiego kalectwa. W badaniu Vermersch 2011 analizie poddano grupę 35 pacjentów, u których zdiagnozowano PML. Oszacowano, że średni czas przeżycia od chwili diagnozy PML do zgonu wynosił około 3,1 miesiąca (mediana 1,8 mies.). Pacjenci, którzy przeżyli, charakteryzowali się młodszym wiekiem (40 vs 54 lata), niższą punktacją w skali EDSS przed rozpoznaniem PML (mediana 3,5 vs 5,5) oraz krótszym czasem od wystąpienia objawów do diagnozy PML (średnia 44 vs 63 dni) w porównaniu z pacjentami, u których następstwem rozwoju PML był zgon. Ponadto u 70% pacjentów, którzy zmarli, występowały rozlane zmiany w obrazie MRI. [33]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## Preferencje pacjentów i lekarzy odnośnie terapii natalizumabem w kontekście ryzyka PML

W praktyce klinicznej, pomimo ryzyka rozwoju PML, wielu pacjentów decyduje się na rozpoczęcie terapii natalizumabem, nawet jeśli przebieg RRSM jest relatywnie łagodny. Inni natomiast nie akceptują ryzyka i nie decydują się na leczenie pomimo zaawansowanej choroby oraz niezadowolającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. [186] Heesen i wsp. przeprowadzili badanie ankietowe wśród 69 pacjentów oraz 66 neurologów, mające na celu ocenę percepcji ryzyka

związanego z rozwojem PML. Badanie wykazało, że pacjenci istotnie statystycznie gorzej postrzegali swój stan zdrowia oceniany za pomocą skali VAS aniżeli ich lekarze (8,5. vs 6,5 pkt.;  $p < 0,001$ ). Dodatkowo badanie ankietowe wykazało, że pacjenci istotnie statystycznie częściej niż lekarze byli skłonni kontynuować terapię natalizumabem pomimo zwiększonego ryzyka rozwoju PML (9,0 vs 6,1 pkt. w skali VAS;  $p < 0,001$ ). Obserwowany efekt nie może być tłumaczony mniejszą zdolnością pacjentów do oszacowania ryzyka oraz brakiem zrozumienia materiałów informacyjnych, gdyż w obu grupach stosowano te same materiały informacyjne oraz badano stopień ich zrozumienia. [187]

### Programy Zarządzania Ryzykiem

Producent leku Tysabri zaprojektował i wdrożył plany zarządzania ryzykiem obejmujące nie tylko nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ale także opracował metody ograniczające ryzyko oraz podjął działania umożliwiające wyjaśnienie, poznanie i scharakteryzowanie niewyjaśnionych kwestii bezpieczeństwa. Opracowane zostały materiały informacyjne przeznaczone zarówno dla pacjenta, jak i lekarza, oraz narzędzia edukacyjne, jak na przykład dostępne drogą elektroniczną platformy edukacyjne. [188] Karta informacyjna pacjenta, karta ostrzegawcza oraz formularze rozpoczęcia i kontynuacji terapii wchodzące w skład materiałów informacyjnych zostały zamieszczone w Aneksie.

Przejrzysta struktura programów umożliwia gromadzenie oraz ocenę występujących działań niepożądanych. W programie zarządzania ryzykiem monitorowane są m.in. 3 główne kwestie dotyczące: liczby infuzji, reakcji nadwrażliwości oraz tworzenia się przeciwciał i rozwój PML. Głównym celem programu zarządzania ryzykiem jest promowanie podejmowania świadomych decyzji (uwzględniających stosunek korzyści do ryzyka) odnośnie stosowania natalizumabu, minimalizowanie ryzyka wstąpienia PML oraz zgonu lub niepełnosprawności będących następstwem rozwoju PML, oszacowanie współczynnika zapadalności na PML, określenie czynników ryzyka związanych z wystąpieniem PML oraz innych ciężkich infekcji oportunistycznych, a także ocena długoterminowego bezpieczeństwa. [95, 189]

W ramach planu zarządzania ryzykiem zostały uruchomione programy:

- **TOUCH** – obligatoryjny program przepisywania preparatu Tysabri w Stanach Zjednoczonych, który zapewnia właściwe i świadome stosowanie leku. Celem programu jest monitorowanie bezpieczeństwa pacjentów, głównie w zakresie występowania PML oraz innych oportunistycznych infekcji.
- **TYGRIS** – dobrowolne ogólnoswiatowe badanie obserwacyjne, którego celem jest ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa natalizumabu. W ramach tego badania klinicznego na podstawie dokumentacji medycznej zbierane są dane na temat: przebiegu choroby, wcześniejszego stosowania natalizumabu, wcześniejszych terapii (immunomodulującej, przeciwnowotworowej, immunosupresyjnej) oraz wszystkich ciężkich działań niepożądanych.
- **TOP** – obserwacyjny postmarketingowy program prowadzony w Europie, Australii i Kanadzie, którego celem jest ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa, w tym także neurologicznych działań niepożądanych w populacji docelowej wynoszącej 5000 pacjentów.



- **STRATA** – międzynarodowe badanie zaprojektowane do oceny długoterminowego profilu skuteczności i bezpieczeństwa. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach AFFIRM, SENTINEL i GLANCE, u których nie stwierdzono w wywiadzie obecności przeciwciał przeciw natalizumabowi.

Ponadto uruchomiono także dobrowolny rejestr ciąży (TPER), w którym docelowo mają zostać zgromadzone dane na temat przebiegu minimum 300 ciąży u pacjentek, którym podawano preparat Tysabri. Do listopada 2010 roku zostały w nim zarejestrowane 281 pacjentki, a uzyskane na podstawie wstępnej analizy wyniki nie wykazały jakiegokolwiek związku pomiędzy ekspozycją na natalizumab a przebiegiem ciąży (nie obserwowano wpływu terapii na występowanie spontanicznych poronień, malformacji płodu, ciąży pozamacicznych, martwych urodzeń oraz konieczności przerywania ciąży). [189, 190]

### 9.1.2. Inne działania niepożądane

[REDACTED]

#### Infekcje oportunistyczne

[REDACTED]

## Reakcje alergiczne oraz reakcje nadwrażliwości

[REDACTED]

## Nowotwory

[REDACTED]

## Zaburzenia hematologiczne

[REDACTED]

\* Data Mart – „hurtownia danych”, rodzaj bazy danych, która jest zorganizowana i zoptymalizowana w danym aspekcie tematycznym [192]

## Zaburzenia funkcji wątroby

W 2008 roku firmy Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals w porozumieniu z FDA, EMA i URPL wydały alert dotyczący występowania ciężkich uszkodzeń wątroby u pacjentów, którzy otrzymali natalizumab. W żadnym z opisywanych przypadków nie zaszła konieczność wykonania przeszczepu wątroby ani też w żadnym przypadku nie wystąpił zgon pacjenta. Niemożliwe było jednak wykluczenie związku pomiędzy wystąpieniem raportowanych hepatologicznych SAFs a stosowaną terapią. [193, 194] Na podstawie danych z EudraVigilance ustalono, że do kwietnia 2012 roku do bazy zostało zgłoszonych 12 przypadków uszkodzeń wątroby związanych z terapią natalizumabem, jednak w żadnym z raportowanych przypadków następstwem uszkodzenia wątroby nie była śmierć.

## 9.2. Fingolimod

Ponieważ fingolimod jest stosunkowo nowym lekiem, wszystkie dane odnoszące się do jego profilu bezpieczeństwa pochodzą ze stosunkowo krótkiego horyzontu czasowego w fazie postmarketingowej, utrudniając przeprowadzenie dokładnej, poszerzonej analizy bezpieczeństwa tego leku. Pomimo krótkiej obecności na runku farmaceutycznym pojawiły się jednak pierwsze alerty związane z bezpieczeństwem terapii tym lekiem. Wskazują one, że do najpoważniejszych powikłań stosowania fingolimodu należą zdarzenia sercowo-naczyniowe.

### 9.2.1. Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Produkt leczniczy Gilenya został dopuszczony do obrotu na obszarze Unii Europejskiej w marcu 2011 roku ze wskazaniem do modyfikacji przebiegu choroby w RRSM i obecnie jest przyjmowany przez ok. 30 000 pacjentów na całym świecie. Do momentu rejestracji nie zanotowano żadnych przypadków nagłych lub niewyjaśnionych zgonów, wiadomo było natomiast, że terapia fingolimodem powoduje przejściową bradykardię, która może być związana z występowaniem bloku przedsionkowo-komorowego. Z tego względu agencje ds. leków, w tym EMA, FDA oraz URPLWMI PB, wydały odpowiednie zalecenia, w których rekomendują, aby po zażyciu pierwszej dawki rozpocząć 6-godzinne ciągle monitorowanie EKG, wykonywanie pomiarów ciśnienia krwi oraz częstości akcji serca co godzinę oraz 12-odprowadzeniowe badanie EKG w stanie wyjściowym oraz po 6 godzinach. Od momentu autoryzacji leku w marcu 2011 roku wystąpiło 15 zgonów po zażyciu fingolimodu, przy czym dane dla 11 zgonów wskazują, że 3 przypadki związane były z atakiem serca, jeden z zaburzeniami rytmu serca, natomiast okoliczności pozostałych 7 zgonów nadal są niewyjaśnione. [62, 195] Po otrzymaniu doniesień o przypadkach ciężkich zdarzeń w układzie sercowo-naczyniowym w trakcie terapii fingolimodem firma Novartis na żądanie Europejskiej Agencji Leków (EMA) rozpoczęła stały monitoring i weryfikację zgłaszanych przypadków zaburzeń sercowo-naczyniowych. [196]

W dniu 20 grudnia 2011 roku FDA ogłosiło komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania fingolimodu, związany z informacją o zgonie pacjenta w przeciągu doby od przyjęcia pierwszej dawki

leku, pomimo zastosowania się do zaleceń o 6-godzinnym monitorowaniu EKG, którego wyniki nie wykazały żadnych niepokojących zmian. [197] FDA oraz EMA rozpoczęły postępowanie w celu ustalenia powiązania pomiędzy zgonem a stosowaniem fingolimodu, zalecając dokładne monitorowanie pacjentów. [197, 198] Proces ponownej weryfikacji bezpieczeństwa terapii fingolimodem został wszczęty również przez Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia. W dniu 20 kwietnia EMA, a następnie 14 maja FDA wydały oświadczenie o zakończeniu postępowania. Zebrane w trakcie jego trwania dane nie pozwoliły na jednoznaczne wyciągnięcie wniosków o istnieniu korelacji pomiędzy stosowaniem fingolimodu a raportowanymi zgonami. W obu przypadkach agencje przedstawiły jednak bardziej restrykcyjne niż do tej pory rekomendacje dotyczące obserwacji pacjentów w trakcie rozpoczynania terapii fingolimodem. [199] W Polsce o konieczności bardziej restrykcyjnej selekcji i obserwacji pacjentów po podaniu pierwszej dawki fingolimodu ostrzegł w dn.23 stycznia 2012 roku URPLW MiPB. [61, 198, 200] Do zaleceń tych należą:

- **wydłużenie** do tej pory rekomendowanego 6-godzinnego okresu obserwacji pacjenta po podaniu pierwszej dawki leku, jeżeli wyniki badania EKG w dowolnym punkcie pomiaru wykazały odchylenia od normy, w tym:
  - zmniejszenie częstości akcji serca poniżej 40 uderzeń/min lub o 20 uderzeń/min względem wartości wyjściowych,
  - utrzymujący się wcześniej niestwierdzany blok przedsionkowo-komorowy II typu (Mobitz I),
  - występowanie objawowej bradykardii,
  - nowo rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II (Mobitz II) lub III typu.
- **przeciwwskazania** do stosowania fingolimodu u pacjentów, u których stwierdzono:
  - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy, w tym: zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar krwotoczny lub niedokrwienny, niewyrównana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji oraz niewydolności serca klasy III / IV,
  - stwierdzony w wywiadzie blok przedsionkowo-komorowy typu II (Mobitz II) lub III lub zespół chorego węzła zatokowego, chyba że pacjent posiada rozrusznik serca,
  - wyjściowy odstęp QT wynoszący  $\geq 500$  ms,
  - stosowanie leków przeciwwarytmicznych klasy Ia lub III.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez FDA bradykardia oraz blok przedsionkowo-komorowy I-III stopnia to trzy najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem fingolimodu w dawce 0,5 mg. Częstość akcji serca osiąga najniższy poziom po około 5-6 godzinach od podania pierwszej dawki leku, a następnie powraca do wartości wyjściowych w ciągu miesiąca. W pracach opisujących fazy przedłużenia badań FREEDOMS i TRANSFORMS do 2 lat również raportowano występowanie zdarzeń kardiologicznych po zmianie leczenia z IFNB na FNG. [73–75]

W USA opisano również przypadek 20-letniego pacjenta, u którego po 21 godzinach od zażycia pierwszej dawki fingolimodu (0,5 mg) nastąpiła trwająca 7,5 sekundy asystolia, a następnie bradykardia (30–40 uderzeń serca na minutę). W tym czasie pacjent skarżał się na złe samopoczucie i nudności, po czym stracił przytomność i wystąpiły u niego konwulsje. Przez kolejne 12 godzin jego serce pracowało z częstością 50 uderzeń na minutę, a po 48 godzinach od podania

pierwszej dawki leku osiągnęło stan wyjściowy (60–70 uderzeń serca na minutę). Pacjent ze względu na wcześniejsze zachowania socjopatyczne zażywał rysperydon (0,25 mg rano i 1 mg wieczorem), którego dobrze poznanym efektem ubocznym są zaburzenia przewodzenia obejmujące bradykardię zatokową, blok przewodzenia, wydłużenie odstępu QT i asystolię. W trakcie 2-letniej terapii rysperydonem nie zaobserwowano jednak u pacjenta żadnych nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym. Ich wystąpienie po zażyciu fingolimodu wskazywałoby na synergistyczne działanie obu leków. [201]

### 9.2.2. Inne działania niepożądane

Do ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya należy **obrzęk płamki żółtej**. To działanie niepożądane było raportowane częściej przy wyższych niż zalecana w przypadku SM dawkach fingolimodu. Zgodnie z danymi FDA oraz doniesieniami literaturowymi, u pacjentów stosujących opisywany lek w dawce 0,5 mg obrzęk płamki żółtej zdarza się stosunkowo rzadko. W fazie przedłużenia badania TRANSFORMS do 2 lat, po zmianie leczenia z IFNB na FNG również raportowano występowanie tego działania niepożądanego. [75, 202]

Kolejnym ciężkim działaniem niepożądanym opisanym w raporcie FDA oraz w innych doniesieniach były **zaburzenia dotyczące układu oddechowego**. [74, 154] Zgodnie z danymi FDA w trakcie terapii produktem leczniczym Gilenya obserwowano zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla. Jedynie zmiany dotyczące pierwszego z wymienionych parametrów ustępowały spontanicznie po odstawieniu leku.

Jako działanie niepożądane związane z terapią fingolimodem raportowano również **infekcje**, które były przyczyną 2 spośród 14 raportowanych w przeglądzie FDA zgonów uznanych za prawdopodobnie związane z otrzymywaną terapią. [74, 203] Częstość występowania ciężkich infekcji w trakcie fazy przedłużenia (drugiego roku) badania TRANSFORMS była podobna, jak w trakcie pierwszego roku obserwacji. [75]

Raportowano również **zaburzenia czynności wątroby**, objawiające się podniesieniem poziomu enzymów wątrobowych, takich jak ALT, AST czy GGT. [73, 154, 203] Zgodnie z danymi zawartymi w przeglądzie FDA ryzyko wzrostu aktywności ALT powyżej trzykrotnej wartości normy wynosiło 8,5%, ale zazwyczaj nie obserwowano równoczesnego podniesienia poziomu bilirubiny i AST. Raportowano również pojedyncze przypadki wystąpienia niewydolności wątroby i żółtaczki. Niewydolność wątroby wystąpiła u pacjentki zakażonej wirusem półpaśca, natomiast żółtaczka u pacjenta z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu E. Podniesiony poziom ALT był najczęstszą przyczyną (związaną z badaniami laboratoryjnymi) prowadzącą do przerwania udziału w badaniu. [154] Po zmianie leczenia z IFNB na FNG w fazie przedłużenia badania TRANSFORMS zaobserwowano zwiększenie częstości występowania tego działania niepożądanego, natomiast u pacjentów leczonych FNG przez okres 2 lat częstość ta nie uległa zmianie. [75]

Zgodnie z danymi zawartymi w przeglądzie FDA u pacjentów leczonych FNG obserwowano również przypadki **nowotworów**, przy czym w przypadku dawki 0,5 mg najczęstszym był rak podstawonokomórkowy (0,7% pacjentów). Nowotwory (przerzutujące raki piersi i jajnika) były również przyczyną śmierci 2 pacjentów z SM leczonych FNG, której powiązanie ze stosowaną terapią nie może być wykluczone. Dodatkowo u 1 pacjenta podejrzewa się również zgon z powodu chłoniaka, jednak przyczyna nie została jednoznacznie potwierdzona. [154] W publikacjach raportujących dane z fazy przedłużenia badania TRANSFORMS, w grupie leczonej przez dwa lata FNG zaobserwowano 4 dodatkowe przypadki nowotworów, oprócz 8 raportowanych w ciągu pierwszych 12 miesięcy. [74, 75] W trakcie niesystematycznego przeszukiwania literatury znaleziono również dwa opisy przypadków pojawienia się czerniaka u pacjentów leczonych FNG. U obu pacjentów zdecydowano o przerwaniu terapii [204, 205]

U pacjentów leczonych FNG raportowano również występowanie **zaburzeń hematologicznych**. Zgodnie z danymi zawartymi w przeglądzie FDA obserwowano niewielki (5%), zależny od dawki FNG, spadek ilości płytek krwi, który osiągał najwyższe wartości w 1. miesiącu prowadzenia terapii. Nie jest znane jego znaczenie kliniczne. Raportowano również występowanie poważnych zaburzeń dotyczących liczby płytek krwi – u jednego pacjenta odnotowano trombocytopenię wymagającą przerwania leczenia. Pacjent nie powrócił w pełni do zdrowia do 9 miesięcy od zakończenia terapii. Terapia FNG była związana również z występowaniem limfopenii – liczba limfocytów ulegała obniżeniu o 28% i utrzymywała się w trakcie leczenia, powracając do wartości wyjściowych zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy od przerwania terapii. U około 20% pacjentów najniższy osiągnięty poziom limfocytów wynosił 10% poziomu wyjściowego. [154] W fazie przedłużenia badania TRANSFORMS, po zmianie leczenia z IFNB na FNG zaobserwowano zwiększenie częstości występowania limfopenii z 0 do 12%. Podobna zależność była widoczna również w przypadku pacjentów leczonych tylko FNG – częstość występowania limfopenii wzrastała wraz z czasem trwania terapii (z 0,2% do 10,5%). [73, 75]

### 9.3. Interferony beta

#### 9.3.1. Objawy grypopodobne

Jednym z najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem IFNB są objawy grypopodobne. Zdarzenia te obserwowane były we wszystkich odnalezionych źródłach danych. Objawy grypopodobne definiowane były najczęściej poprzez obecność: gorączki, dreszczy, bólów mięśni oraz pocenia się. [206] W niektórych publikacjach przy definicji tych zdarzeń uwzględniano również złe samopoczucie oraz ból głowy. [207]

Wieloletnia, przekraczająca 7-letni horyzont czasowy obserwacja w ramach faz przedłużonych badań randomizowanych MSR (Herndon 2005; [77]) oraz IFNB (Reder 2010; [208]) wskazała, że objawy grypopodobne należały do jednych z najczęściej raportowanych powikłań terapii IFNB (odpowiednio

32% oraz 74% pacjentów), stanowiąc najczęstszą przyczynę przerywania terapii (Reder 2010). Również w krótszym, tj. 2-letnim okresie obserwacji w fazie wydłużonej badania PRISM [76] (Gold 2005) częstość występowania objawów o charakterze grypopodobnym była wysoka (50%).

Podobnie obserwacja rzeczywistej praktyki klinicznej w terapii RRSM, prowadzona przez 24 mies., której wyniki opublikowano w pracy Jongen 2011 (N = 275), wykazała, że objawy grypopodobne należą do zjawiska często raportowanego wśród pacjentów leczonych IFNB. Odsetek pacjentów zgłaszających powikłania o charakterze grypopodobnym wynosił w 52.4%, a liczba zgłaszanych zdarzeń wynosiła 150 (38.7% wszystkich zdarzeń niepożądanych).

W dwóch badaniach randomizowanych (Manova 2009 oraz Hurwitz 2008) [209-210], w których ocenie porównawczej poddawano dwa różne schematy dawkowania IFNB, częstość raportowania symptomów grypopodobnych w grupach z dawkami zarejestrowanymi wahała się od 34% (Hurwitz 2008) do 55% (Manova 2009). Jednocześnie wyniki pracy Manova 2009 wskazują, że objawy grypopodobne były kontrolowane poprzez stosowanie leków przeciwzapalnych z grupy NLPZ (m.in. paracetamolu oraz ibuprofenu) i z tego względu częstość ich zgłaszania zmniejszała się w czasie. Wyniki sporne z dotychczas opisywanymi uzyskali autorzy pracy obserwacyjnej PROOF (Minagar 2008) [211], w którym Avonex porównywano z Rebif. Odsetek pacjentów zgłaszających powikłania grypopodobne wynosił dla tych leków odpowiednio 5.8% i 4.5%, jednakże dane te pochodzą jedynie z 6-miesięcznego okresu obserwacji i uzyskane były na stosunkowo małej liczbie prób pacjentów (łącznie 136 pacjentów).

Informacje zawarte w przeglądzie systematycznym Giovannoni 2012, w którym populację łączną stanowiło 52 194 pacjentów z SM, wskazują, że częstość występowania symptomów grypopodobnych po podaniu IFNB wynosiła od 32% do 57%, z najwyższymi wartościami w grupie pacjentów leczonych IFNB-1a domięśniowo, a najniższymi wśród pacjentów otrzymujących IFNB-1b podskórnie. Jednocześnie dane zebrane na potrzeby przeglądu nie potwierdzają zależności pomiędzy zmianą częstości występowania objawów grypopodobnych a wydłużeniem czasu trwania leczenia (zdarzenia stałe w czasie). [212]

### **9.3.2. Reakcje i infekcje w miejscu wstrzyknięcia**

Z uwagi na formę podania i jednoczesny niewielki odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, do zdarzeń niepożądanych często towarzyszących terapii IFNB należą także powikłania skórne, powstające w miejscu podania leku. Obejmują one przeważnie: obrzęk, krwawienie, nadwrażliwość, zapalenie, martwicę oraz ból [206]. W niektórych pracach definicja tego punktu końcowego uwzględnia również takie objawy jak: wysypka, zasinienia [213], zwłóknienia, atrofia oraz wybroczyny. [214]

Długookresowe dane pochodzące z faz przedłużonych badań PRISM, MSCRG oraz IFNB MS wskazują, że powikłania skórne obserwowane po podaniu leku raportowane są przez  $\geq 35\%$  pacjentów leczonych IFNB. [76, 77, 208, 215] W trakcie dwóch pierwszych lat fazy wydłużonej

badania PRISMS częstość reakcji zapalnych wynosiła średnio 64%, pozostałe powikłania w miejscu aplikacji leku zgłaszało 32% pacjentów. W publikacji Cohen 2010, w której opisane są wyniki kolejnych 4 lat obserwacji w ramach fazy wydłużonej tego badania, zaburzenia dermatologiczne w miejscu wkłucia zostały wskazane jako najczęstsze powikłanie towarzyszące terapii IFNB (brak dokładniejszych danych w publikacji). Jednocześnie podano informację, że była to najpowszechniejsza przyczyna przerywania terapii IFNB. Obserwacje w dłuższych horyzontach czasowych dostępne dla faz przedłużonych badań MSCRG oraz IFNB (odpowiednio 8 oraz 16 lat) wskazują, że pojawianie się powikłań skórnych po podaniu leku utrzymuje się w czasie. W badaniu MSCRG odsetek pacjentów, u których w 8-letnim okresie obserwacji wystąpiło  $\geq 1$  zdarzenie niepożądane w miejscu wkłucia, wynosił 35%, z kolei w 16-letnim horyzoncie czasowym był on niespełna dwukrotnie większy (62%). [77, 208] Wśród najczęstszych powikłań w miejscu podania leku wymieniane są: infekcje, ból, rumień oraz wybroczyny i opuchlizna. [76, 208] W niektórych przypadkach obserwowano także nekrozę tkanki skórnej, jednakże było to zjawisko rzadkie (0–4%). [76, 208]

Częstość zaburzeń skórnych w wyniku podania leku raportowano również w dwóch próbach obserwacyjnych (Jongen 2011 oraz Beer 2011). Analiza danych w pracy Beer 2011, przeprowadzona na 389 pacjentach leczonych IFNB w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że podczas pierwszej wizyty lekarskiej dolegliwości skórne w miejscu wkłucia zgłosiło 207 leczonych (53%). W badaniu Jongen 2011 ból w miejscu podania leku zgłaszało 6,5% pacjentów. [216, 217]

W badaniach RCT porównujących różne schematy dawkowania IFNB częstość zgłaszania powikłań skórnych była wysoka i wynosiła od 66% (Hurwitz 2008) do 80% (Manova 2009; 1 mies. terapii). [209, 210] W pracy Manova 2009 częstość raportowania dermatologicznych działań niepożądanych spadała w czasie, przy czym po 2 latach terapii dolegliwości skórne w dalszym ciągu odczuwało 35% pacjentów. W badaniu PROOF zasinienia w miejscu podania raportowało 7% leczonych, pozostałe reakcje występowały u 5% pacjentów. [211]

Dane z przeglądu systematycznego Giovannoni 2012 wskazują, że komplikacje skórne w miejscu wkłucia zgłaszało 3518 z 9027 pacjentów leczonych IFNB. Najczęściej powikłania skórne raportowano u pacjentów leczonych IFNB-1a w podaniu podskórnym (65%), najrzadziej w przypadku IFNB-1a w podaniu domięśniowym (22%). Dane zebrane w przeglądzie nie potwierdzają zależności pomiędzy występowaniem zmian skórnych a długością trwania terapii. [212]

### 9.3.3. Depresja, myśli samobójcze i samobójstwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w przeglądzie FDA depresja jest stosunkowo często występującym zaburzeniem psychicznym wśród pacjentów z SM, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby. Potencjalne zwiększenie częstości występowania depresji lub nasilenia jej objawów u chorych ze stwierdzonymi zaburzeniami nastroju może stanowić istotne zagrożenie, szczególnie w kontekście zwiększonego ryzyka myśli oraz prób samobójczych. [206]



Analiza danych dla długoletniego horyzontu czasowego w ramach faz przedłużonych badań RCT wykazała, że zjawisko doświadczania lub pogłębiania się stanu depresyjnego wśród pacjentów leczonych IFNB jest obserwowane często. Dane zebrane po 8 i 16 latach od zakończenia faz randomizowanych badań MSCRG oraz IFNB MS są spójne i wskazują, że odsetek pacjentów, u których stwierdza się depresję, wynosi 40–42%. Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji z fazy przedłużonej badania MSCRG związek pomiędzy stosowanym leczeniem a zjawiskiem depresji stwierdzono u 15% pacjentów. W trwającej 2 lata fazie przedłużonej badania PRISMS odsetek pacjentów zgłaszających zaburzenia nastroju związane z depresją wynosił 26%. Dane dotyczące myśli oraz prób samobójczych przedstawiono w dwóch pracach z faz przedłużonych (PRISMS oraz MSCRG). Łącznie zaraportowano 8 prób samobójczych oraz 1 przypadek myśli samobójczych bez podjęcia próby samobójczej. W jednym przypadku próba samobójcza zakończyła się zgonem. W badaniu MSCRG wszystkie próby określono jako prawdopodobnie niezwiązane z otrzymywaną terapią.

Zgodnie z wynikami obserwacji rzeczywistej praktyki klinicznej, przedstawionymi w pracy Jongen 2011 [217], depresję raportowano u 11 pacjentów (4%), w dwóch przypadkach klasyfikując ją jako ciężkie działanie niepożądane. W dwóch przypadkach odnotowano także próby samobójcze. Jeden przypadek depresji zaklasyfikowanej do SAEs, jak również obie próby samobójcze uznano za najprawdopodobniej powiązane z otrzymywaną terapią. We wszystkich przypadkach prowadziły one do zaprzestania terapii IFNB.

Dane dotyczące odsetka pacjentów leczonych IFNB, u których stwierdzono depresję, raportowano również w jednym badaniu RCT porównującym różne dawki IFNB (Hurwitz 2008) [210]. W grupie z dawką zarejestrowaną IFNB depresję odnotowano u 8% pacjentów. Nie przedstawiono danych dotyczących prób oraz myśli samobójczych.

Analiza danych w przeglądzie systematycznym Giovannoni 2012 wskazała, że średnia częstość depresji wynosi 7–11% w przypadku IFNB-1a oraz <2% w przypadku IFNB-1b, z maksymalnymi wartościami sięgającymi 40%. [212]

#### 9.3.4. Inne działania niepożądane

Wśród innych działań niepożądanych wskazywanych jako częste powikłania terapii IFNB wymieniane są: ból głowy, gorączka, zmęczenie, ból mięśni, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Szeroko opisywane jest również zjawisko tworzenia się przeciwciał anti-IFNB.

**Ból głowy** wskazywany jest obok objawów grypopodobnych oraz reakcji w miejscu wkłucia jako najczęstsze działanie niepożądane związane z terapią IFNB. Dane z faz przedłużonych badań wskazują, że w trakcie długoletniego stosowania IFNB ból głowy dotykał 28–58% leczonych. W rzeczywistej praktyce klinicznej (Jongen 2011) odsetek pacjentów raportujących ból głowy wynosił 13,1%. W badaniach RCT porównujących różne dawki IFNB odsetki te w grupach z dawkami

zarejestrowanymi wynosiły 32% w pracy Hurwitz 2008 oraz 50% w pracy Manova 2009 (w trakcie pierwszego miesiąca terapii). [76, 77, 208–210, 215, 217]

**Gorączka** w trakcie kilkuletniej terapii IFNB (dane z faz przedłużonych) raportowana była przez 14% (PRISMS) oraz 22% pacjentów (iFNB MS). W krótszych okresach obserwacji (do 24 mies.) zdarzenie to raportowano rzadziej. W badaniu obserwacyjnym Jongen 2011, w którym okres interwencji wynosił 24 miesiące, odsetek pacjentów z gorączką wynosił 4%, a w badaniu RCT, którego okres interwencji wahał się od 12 do 28 tygodni (Hurwitz 2008), wynosił 5%. [77, 208–210, 215, 217]

Terapii IFNB towarzyszy często również ogólne poczucie **zmęczenia i złego samopoczucia**. W fazach przedłużonych badań RCT odsetek pacjentów stosujących IFNB długoterminowo, u których wystąpiły dolegliwości związane ze zmęczeniem, wynosił 36% (PRISMS), a złe samopoczucie raportowało 23% pacjentów (IFNB MS). W trakcie obserwacji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zdarzenia te raportowane były odpowiednio przez 4% i 1,5% leczonych. W badaniach RCT porównujących różne dawki IFNB odsetki te w grupach z dawkami zarejestrowanymi wynosiły 34% w pracy Hurwitz 2008 oraz 60% w pracy Manova 2009 (w trakcie pierwszego miesiąca terapii). [76, 77, 208–210, 215, 217]

W trakcie długoterminowego stosowania IFNB w ramach faz przedłużonych **ból mięśni** raportowało 18% chorych w badaniu PRISMS, 22% pacjentów w badaniu IFNB MS oraz 48% chorych w badaniu MSCRG. W rzeczywistej praktyce klinicznej odsetek pacjentów doświadczających tego działania niepożądanego wynosił 7%. [177] W badaniach RCT porównujących różne dawki IFNB odsetki te w grupach z dawkami zarejestrowanymi wynosiły 26% w pracy Hurwitz 2008 oraz 45% w pracy Manova 2009 (w trakcie pierwszego miesiąca terapii). [76, 77, 208–210, 215, 217]

Podczas stosowania terapii IFNB raportowano również nieprawidłowe wyniki **badania laboratoryjnych**. Obserwowano zarówno **zaburzenia hematologiczne**, jak i **zaburzenia funkcji wątroby**. Spadek poziomu białych krwinek raportowano w fazach przedłużonych PRISMS oraz MSCRG. Odsetek pacjentów doświadczających tego zdarzenia wynosił 41% w badaniu MSCRG. W badaniu PRISMS limfocytopenię w trakcie 2 lat fazy przedłużonej raportowano u 28%, a granulocytopenię u 10%. Obserwowano także częste przypadki wzrostu poziomu monocytów oraz neutrofilii (odpowiednio 48% i 30% pacjentów z badani MSCRG). [76, 77] W fazie randomizowanej badania Hurwitz 2008 w grupie z dawką zarejestrowaną leukopenię i limfocytopenię odnotowano odpowiednio u 24% i 5% pacjentów. [210] W trakcie długoterminowego stosowania IFNB wzrost aktywności ALT stwierdzono u ponad 30% leczonych (PRISMS oraz MSCRG). [76, 77] Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu MSRG przebieg tych zdarzeń był najczęściej łagodny. Wzrost poziomu AST obserwowano rzadziej ( $\geq 22\%$  w MSCRG), najczęściej o charakterze łagodnym. Analogiczne obserwacje pochodzą z fazy randomizowanej badania Hurwitz 2008, w którym odsetek pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT i AST w grupie z dawką zarejestrowaną wynosił odpowiednio 37% oraz 21%. [210]

Analiza danych w przeglądzie Giovannoni 2012 wykazała, że wymienione zdarzenia występują z podobną częstością w przypadku preparatów IFNB-1a bez względu na sposób ich podania, natomiast rzadziej obserwuje się je po podskórnym podaniu IFNB-1b. [212]

## 9.4. Octan glatirameru

### 9.4.1. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem octanu glatirameru są reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zdarzenia te były obserwowane we wszystkich odnalezionych źródłach danych. W definicji tych zdarzeń uwzględnia się przeważnie zaczerwienienia, opuchliznę oraz ból i swędzenie w miejscu podania. Raportowano również stwardnienie [218, 219], a także zasinienie i stan zapalny [207].

W publikacjach z faz przedłużonych badania Bornstein 1987 oraz Johnson 1995, w których GA stosowano przez odpowiednio  $\leq 22$  lata oraz  $\leq 15$  lat, reakcji w miejscu podania leku doświadczało przynajmniej 50% leczonych (brak dokładniejszych danych w publikacjach). Obserwowano również przypadki wystąpienia lipodystrofii ( $n = 6$ ). Po 6 latach terapii w badaniu Johnson 1995 oraz  $\leq 22$  latach w badaniu Bornstein 1987 nie raportowano przypadków nekrozy tkanki skórnej w miejscu podania leku. [66–72]

Obserwacja rzeczywistej praktyki klinicznej (Fiore 2005, Beer 2011) przeprowadzona na 53 pacjentach z SM leczonych GA wykazała, że częstość raportowania tych zdarzeń wyniosła 29-30% w warunkach pozaeksperymentalnych. Najczęściej pacjenci zgłaszali zaczerwienienia w miejscu podania, świąd, opuchliznę, rumień oraz zsinienie. [216, 220]

Dane dotyczące reakcji w miejscu podania leku raportowano również w przeglądzie systematycznym Giovannoni 2012, opartym na wynikach badań randomizowanych i obserwacyjnych ( $N = 1\,997$ ). Analiza zebranych na potrzeby przeglądu danych potwierdza, że reakcje w miejscu wkłucia należą do najczęstszych powikłań terapii GA i dotyczą średnio 61% pacjentów. Wśród szczegółowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wymieniało: ból, rumień, świąd, zgrubienie, wybroczyny, uczucie palenia. Jednocześnie nie zaobserwowano nasilenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii. [212]

W trakcie uzupełniającego przeszukiwania literatury znaleziono również opis przypadku pacjentki z SM, u której zmieniono leczenie IFNB na GA ze względu na występowanie działań niepożądanych. Raportowano u niej występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia po pierwszych iniekcjach GA, a po trzech miesiącach terapii zaobserwowano zawroty głowy, gorączkę oraz obecność potwierdzonego biopsją rumienia guzowatego na przedniej części nóg. Wykluczono wszelkie inne, poza przyjmowaniem GA, możliwe przyczyny wystąpienia podobnych zmian, jednak nie zmieniono stosowanej terapii. Opiswane objawy ustąpiły spontanicznie w przeciągu miesiąca. [221]

### 9.4.2. Nagłe reakcje po podaniu leku

Drugim co do częstości występowania raportowanym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem GA są natychmiastowe, ogólnoustrojowe reakcje występujące po podaniu leku, opisywane w większości znalezionych źródeł. Działania tego typu obejmują przeważnie uderzenia gorąca, kołatanie serca, ból lub uczucie napięcia w klatce piersiowej czy też skurcz gardła. [222] Raportowano również niepokój i duszności [220], a także występowanie pokrzywki [207] i rozszerzenie naczyń krwionośnych. [67]

Dane długookresowe z faz wydłużonych badań Bornstein 1987, Comi 2001 oraz Johnson 1995 wskazują jedynie, że zjawisko nagłych, uogólnionych reakcji po podaniu leku jest częste, nie raportują natomiast dokładnych odsetków pacjentów doświadczających tych zdarzeń niepożądanych. [66–72]

W badaniu obserwacyjnym Fiore 2005 10 na 28 (36%) pacjentów leczonych GA przez okres  $\geq 6$  mies. doświadczyło nagłych reakcji po podaniu leku. Najczęściej przejawiały się one: palpitacjami, bólem lub uciskiem w klatce piersiowej, dusznościami, odczuwaniem niepokoju. Większość reakcji miała charakter krótkotrwały i samoograniczający się. Autorzy badania wskazują również, że wszyscy pacjenci, którzy doświadczyli nagłych, uogólnionych reakcji po podaniu GA, rozważali zaprzestanie terapii z tej przyczyny. Ostatecznie z dalszego leczenia zrezygnowało 4 pacjentów. [220]

W przeglądzie Giovannoni 2012 reakcje uogólnione po podaniu leku raportowano u 9,2% z 1997 ocenianych pacjentów. Najczęściej raportowano ból w klatce piersiowej (1,8%). [212]

### 9.4.3. Inne działania niepożądane

Pozostałe działania niepożądane towarzyszące terapii GA raportowane są stosunkowo rzadko. W przeglądzie systematycznym Giovannoni 2012 (N = 1997) raportowano przypadki występowania **depresji** (1,7%), **parestezje** (0,3%) oraz **niekontrolowane skurcze mięśni** (0,3%). [212]

## 10. OPRACOWANIA WTÓRNE

Do analizy opracowań wtórnych zakwalifikowano 7 prac spełniających kryteria włączenia niniejszej analizy. Uwzględniono prace, w których jedną z ocenianych interwencji był NAT, i jednocześnie takie, które stanowiły aktualne i najpełniejsze pod względem raportowanych punktów końcowych opracowania. W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę oraz najważniejsze wnioski z zakwalifikowanych opracowań (Tabela 85).

Tabela 85.  
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z opracowań wtórnych

Autor	Typ badań	Przeszukane bazy (limit czasowy)	Interwencja/ Komparator	N badań/ N pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji	Wnioski
Asaria 2011 [169]	RCT, nRCT, badania typu <i>extension</i> , IV faza	MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, The Cochrane Library, strony internetowe towarzystw i konferencji naukowych/ (2010)	FNG/ IFNB, GA, NAT, zoptymalizowana terapia standardowa z wyjątkiem LMPCh	18 RCT/ 9682 Pozostałe badania/ bd	Roczna częstość rzutów, przebieg choroby, jakość życia, zmiany w obrazie MRI, AE	Zgodny z badaniami	<p><b>Analiza skuteczności:</b>  <i>Porównanie bezpośrednie</i>  <u>Populacja ogólna</u>  <b>FNG vs PLC</b>                      Wykazano istotną statystycznie przewagę FNG nad PLC w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rocznej częstości rzutów (<math>p &lt; 0,001</math>),</li> <li>• braku utrwalonej progresji w ciągu 24 mies. (HR = 0,70 [0 52; 0 96]),</li> <li>• braku zmian w obrazie MRI</li> </ul> <p><u>FNG vs IFNB</u>                      Wykazano istotną statystycznie przewagę FNG nad IFNB w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rocznej częstości rzutów (<math>p &lt; 0,001</math>),</li> <li>• braku zmian w obrazie MRI</li> </ul> <p>Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej za pomocą skali PRIMUS-QoL lub UFIS.</p> <p><i>Porównanie pośrednie</i>                      W odnalezionym opracowaniu wtórnym wykonano porównanie pośrednie metodą MTC w odniesieniu do rocznej częstości rzutów, progresji oraz przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE. przy czym autorzy przeglądu nie ujawnili uzyskanych wyników.</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b>                      FNG w porównaniu z IFNB istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia: infekcji górnych dróg oddechowych, duszności, hipercholesterolemii, zawrotów głowy, biegunki, wzrostu aktywności ALT lub GGT oraz enzymów wątrobowych, natomiast w porównaniu z PLC zwiększał ryzyko wystąpienia migreny, objawów grypopodobnych, wzrostu aktywności ALT lub GGT oraz enzymów wątrobowych.                      Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FNG a PLC oraz pomiędzy FNG a IFNB w odniesieniu do większości raportowanych w badaniach (TRANSFORMS i FREEDOMS) AEs.</p>

Autor	Typ badań	Przeszukane bazy (limit czasowy)	Interwencja/ Komparator	N badań/ N pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji	Wnioski
Del Santo 2012 [223]	RCT	MEDLINE/ (lipiec 2011)	NAT, IFNB, GA, FNG, PLC	10 RCT/ 4859	Pacjenci wolni od rzutów po 12 mies.	≥12 mies.	<p><b>Analiza skuteczności:</b>  <i>Porównanie bezpośrednie</i>  <u>Populacja ogólna:</u>                      Odsetek pacjentów wolnych od rzutów po 12 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupach aktywnego leczenia, tj. w grupie NAT, IFNB, GA i FNG, niż w grupie PLC. Wykazano także znamiennej statystycznie przewagę FNG nad IFNB, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFNB a GA.</p> <p><i>Porównanie pośrednie</i>                      Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy NAT a pozostałymi komparatorami, tj. IFNB, GA i FNG.</p>

Autor	Typ badań	Przeszukane bazy (limit czasowy)	Interwencja/ Komparator	N badań/ N pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji	Wnioski
Goodin 2008 [224]	RCT	MEDLINE, EMBASE (październik 2006)	NAT/ IFNB 1a, IFNB 1b, MTX, GA	6 RCT/2688	Roczna częstość rzutów, pacjenci wolni od rzutów, pacjenci wolni od progresji, roczna liczba zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd, brak aktywnych zmian T1 lub T2-zależnych	2 lata	<p><b>Analiza skuteczności:</b>  <b>Porównanie bezpośrednie</b>  <b>Populacja ogólna</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. We wszystkich badaniach NAT w porównaniu z PLC lub jako terapia dodana do LMPCh znacząco statystycznie redukowało aktywność choroby w obrazach MRI (redukcja ognisk demielinizacyjnych T2-zależnych i/lub obrazowanych za pomocą Gd). W 3 RCT stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść NAT w porównaniu z PLC lub PLC + LMPCh w odniesieniu do klinicznej aktywności choroby (częstości rzutów SM).</li> <li>2. W 2 RCT oceniających stopień nasilenia choroby (potwierdzona progresja choroby, zmiana objętości ognisk T2-zależnych) stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść NAT w porównaniu z PLC lub PLC + LMPCh</li> <li>3. Terapia NAT w porównaniu z PLC przynosiła istotne statystycznie korzyści (<math>p &lt; 0,001</math>) w odniesieniu do pomiarów klinicznych i aktywności choroby w obrazie MRI: 68-procentowa redukcja częstości rzutów SM, 42-procentowa redukcja progresji choroby, 83-procentowa redukcja nowych zmian T2-zależnych, 18-procentowa redukcja objętości ognisk demielinizacyjnych). Różnice w efektach zdrowotnych uzyskane dla NAT są większe niż dla pozostałych LMPCh.</li> <li>4. W 1 RCT (II faza) dotyczącym populacji z RRSM i SPSM wykazano korzyści z leczenia NAT w oparciu o pomiar aktywności choroby (kliniczny i obraz MRI). Autorzy badania nie przeprowadzili analizy w warstwach z uwzględnieniem postaci choroby (RRSM vs SPSM)</li> <li>5. Dane dotyczące terapii skojarzonej NAT + LMPCh w populacji RRSM zostały uznane przez autorów opracowania za niewystarczające do wyciągnięcia wniosków na temat korzyści terapeutycznych.</li> </ol> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. We wszystkich badaniach (6 RCT) w trakcie 2-letniego okresu interwencji obok korzyści terapeutycznych raportowano wystąpienie AE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–9% pacjentów (AFFIRM, SENTINEL) doświadczyło reakcji alergicznej lub nadwrażliwości na NAT (1% rzadka reakcja anafilaktyczna) – działania te oceniono przez badaczy jako poważne.</li> <li>• W grupie NAT + IFNB 1a (SENTINEL) stwierdzono 2 przypadki PML, w tym jeden zakończony zgonem.</li> </ul> </li> </ol> <p>FDA informuje o kilkunastu specyficznych infekcjach występujących u pacjentów leczonych NAT (2 przypadki wirusowego zapalenia opon mózgowych i zapalenia mózgu, w tym jeden ze skutkiem śmiertelnym, 2 przypadki ostrego wirusa cytomegalii, aspergillozy płucnej i innych).</p>



Autor	Typ badań	Przeszukane bazy (limit czasowy)	Interwencja/ Komparator	N badań/ N pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji	Wnioski
Freedman 2008 [225]	RCT	bd	NAT, IFNB 1a, IFNB 1b, GA	6 RCT/2665	Pacjenci wolni od rzutów po roku i 2 latach terapii, roczna częstość rzutów w 2. roku, pacjenci wolni od progresji w 2. roku, pacjenci wolni od zmian wzmacniających się po wzmocnieniu Gd w ciągu roku lub 9 mies.	>2 lata <sup>a</sup>	<p><b>Analiza skuteczności</b>  <b>Porównanie bezpośrednie</b>  <b>Populacja ogólna</b>  <b>NAT vs PLC</b>                      NAT w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększał odsetek:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów wolnych od zmian oznaczonych Gd (RR = 1,41 [1,31; 1,53]),</li> <li>• pacjentów wolnych od progresji SM (RR = 1,17 [1,08; 1,26]),</li> <li>• pacjentów wolnych od rzutów SM w 1. i 2. roku (odpowiednio RR = 1,43 [1,28; 1,61] i RR = 1,56 [1,37; 1,78]) oraz zmniejszał roczną częstość rzutów (MD = 0,45 [0,18; 0,72]).</li> </ul> <b>GA vs PLC</b>                      Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GA a PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od zmian oznaczonych Gd, wolnych od progresji SM oraz wolnych od rzutów SM w 1. i 2. roku.                 </p> <p><b>IFNB 1b vs PLC</b>                      IFNB 1b w porównaniu z PLC zmniejszał roczny wskaźnik częstości rzutów (MD = 0,41 [0,21; 0,61]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFNB 1b a PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od progresji SM oraz wolnych od rzutów w 2. roku leczenia.</p> <p><b>IFNB 1a vs PLC</b>                      IFNB 1a w porównaniu z PLC istotnie statystycznie:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększał odsetek pacjentów wolnych od zmian oznaczonych Gd (Avonex: RR = 1,22 [1,01; 1,47]; Rebif: RR = 3,88 [1,82; 8,27]),</li> <li>• zwiększał odsetek pacjentów wolnych od progresji SM (Avonex: RR = 1,20 [1,03; 1,39]; Rebif: RR = 1,17 [1,02; 1,35]),</li> <li>• zwiększał odsetek pacjentów wolnych od rzutów po roku (Rebif: RR = 2,06 [1,50; 2,82]) i po 2 latach (Rebif: RR = 2,14 [1,43; 3,20]),</li> <li>• zmniejszał roczny wskaźnik częstości rzutów (Avonex: MD = 0,15 [0,01; 0,29]; Rebif: MD = 0,42 [0,21; 0,62]).</li> </ul> </p>

Autor	Typ badań	Przeszukane bazy (limit czasowy)	Interwencja/ Komparator	N badań/ N pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji	Wnioski
PENTAG [168]	RCT	The Cochrane Library (CENTAL, NHS EED, HTA), MEDLINE, MEDLINE In-process & other Non-Indexed Citations, ISI Science Citation Index, Web of Science, BIOSIS Previews, Current Controlled Trials ( <a href="http://controlled-trials.com">http://controlled-trials.com</a> ), Clinical Trials.gov ( <a href="http://clinicaltrials.gov/">http://clinicaltrials.gov/</a> ), CDSR/ (2006)	NAT, GA, IFNB	4 RCT/ 2395	Roczna częstość rzutów, skumulowane prawdopodobieństwo progresji w ciągu 2 lat, aktywne zmiany mózgu w obrazie MRI, AE	> 12 tyg.	<p><b>Analiza skuteczności:</b>  <b>Porównanie bezpośrednie</b>  <b>Populacja ogólna</b>  W badaniu AFFIRM w 2-letnim okresie interwencji NAT w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukował ryzyko: utrwalonej przez 12 tyg (HR = 0,53 [0,43; 0,77]) i 24 tyg. (HR = 0,46 [0,33; 0,64]) progresji choroby; rocznej częstości rzutów SM po 2 latach (p &lt; 0,001), a ponadto zwiększał odsetek pacjentów bez nowych lub powiększających się zmian wzmocnionych Gd (p &lt; 0,001)</p> <p><b>Populacja SQT</b>  W badaniu SENTINEL zaobserwowano przewagę NAT + IFNB nad IFNB + PLC w odniesieniu do prawdopodobieństwa utrwalonej przez 12 tyg progresji (HR = 0,76 [0,61; 0,96]) i rocznej częstości rzutów SM po 2 latach (HR = 0,50 [0,43; 0,59]).</p> <p><b>Populacja RES</b>  W populacji RES również wykazano przewagę NAT nad PLC w odniesieniu do prawdopodobieństwa progresji utrwalonej przez 12 tyg. (p = 0,029) i 24 tyg. (p = 0,008).</p> <p><b>Porównanie pośrednie:</b>  W 2-letnim horyzoncie czasowym NAT w porównaniu z IFNB istotnie statystycznie zmniejszył prawdopodobieństwo rzutu SM zarówno w populacji ogólnej (RR = 0,63 [0,53; 0,77]), jak również w podgrupie RES (RR = 0,49 [0,36; 0,66]). Analogiczne rezultaty uzyskano dla porównania NAT vs GA: RR = 0,57 [0,45; 0,71] oraz RR = 0,43 [0,31; 0,60], odpowiednio dla populacji ogólnej i RES.</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NAT a komparatorami (IFNB, GA) odnośnie progresji SM utrwalonej przez 12 tyg. W przypadku progresji SM utrwalonej przez 24 tyg. obserwowano przewagę NAT nad GA (p &lt; 0,05), natomiast nie wykazano różnic względem IFNB.</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b>  Uwzględniono dane dla 1617 pacjentów (mediana leczenia: 20 mies.). Najczęściej raportowanymi AE były: infekcje, nadwrażliwość i depresja. W grupie NAT (AFFIRM) istotnie statystycznie częściej występowały zmęczenie (p = 0,048) i reakcje alergiczne (p = 0,012). Odnotowano 2 zgony niezwiązane z leczeniem NAT. Raportowano także 2 przypadki PML u pacjentów przyjmujących NAT + IFNB (SENTINEL). Wyniki porównania pośredniego wykazały istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka w grupie NAT w porównaniu z grupą IFNB w odniesieniu do objawów grypopodobnych (RR = 0,47 [0,26; 0,82]; p = 0,01) oraz bólu mięśniowo-stawowego (RR = 0,68 [0,47; 0,98]; p = 0,04). W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy NAT a GA w odniesieniu do AE.</p>

Autor	Typ badań	Przeszukane bazy (limit czasowy)	Interwencja/ Komparator	N badań/ N pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji	Wnioski
Pucci 2011 [226]	RCT	Cochrane Multiple Sclerosis Group Trials Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, strony internetowe konferencji i towarzystw naukowych, clinicaltrials.gov, FDA, EMA, NICE/ (2010)	NAT, PLC, IFN, GA	3 RCT/ 942	pacjenci $\geq 1$ rzutem SM w ciągu 2 lat, liczba pacjentów z progresją, jakość życia, czas do progresji, przebieg choroby wg EDSS, liczba pacjentów z $\geq 1$ powiększającą się zmianą po wzmożeniu Gd, zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI AE	od	<p><b>Analiza skuteczności:</b>  <b>Porównanie bezpośrednie</b>  <b>Populacja ogólna:</b>  Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść NAT w porównaniu z PLC w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczby pacjentów z <math>\geq 1</math> rzutem po 2 latach (RR = 0,51 [0,44; 0,61]),</li> <li>• liczby pacjentów z progresją w ciągu 2 lat (RR = 0,67 [0,55; 0,81]),</li> <li>• średnie zmiany wyników po 2 latach leczenia względem wartości wyjściowych w kwestionariuszu SF-36 w domenie PCS (MD = 2,01 [0,48; 3,54]) oraz VCS (MD = 2,53 [0,00; 5,06]),</li> <li>• zmiany jakości życia za pomocą skali VAS (MD = 6,40 [1,76; 11,04]),</li> <li>• odsetka pacjentów z <math>\geq 1</math> zmianą w obrazie MRI widoczną po wzmożeniu Gd (RR = 0,11 [0,07; 0,17])</li> <li>• zmiany objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zaobraznych w ciągu 2 lat (MD = -3796,20 [-5849,43; -1742,97]).</li> </ul> <p><b>Populacja SOT:</b>  Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść NAT + IFN w porównaniu z IFN w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczby pacjentów z <math>\geq 1</math> rzutem po 2 latach (RR = 0,62 [0,55; 0,70]),</li> <li>• liczby pacjentów z progresją w ciągu 2 lat (RR = 0,80 [0,69; 0,93]),</li> <li>• średnie zmiany wyników po 2 latach leczenia względem wartości wyjściowych w kwestionariuszu SF-36 w domenie PCS (MD = 1,96 [0,79; 3,13]) oraz VCS (MD = 1,14 [0,00; 2,28]),</li> <li>• odsetka pacjentów z <math>\geq 1</math> zmianą w obrazie MRI widoczną po wzmożeniu Gd (RR = 0,14 [0,09; 0,22]).</li> </ul> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b>  Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NAT a PLC (populacja ogólna), jak również pomiędzy NAT + IFN vs IFN + PLC (populacja SOT) w odniesieniu do AE ogółem, ciężkich AE oraz poważnych AE w 2-letnim horyzoncie czasowym.</p>

Autor	Typ badań	Przeszukane bazy (limit czasowy)	Interwencja/ Komparator	N badań/ N pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji	Wnioski
Sorensen 2012 [29]	bd <sup>b</sup>	MEDLINE/ międzynarodowe rejestry dotyczące bezpieczeństwa NAT	NAT	bd	PML	bd	<p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p> <p>Na podstawie odnalezionych danych (obejmujących 159 potwierdzonych przypadków PML) stwierdzono, że do czynników ryzyka rozwoju PML należą dłuższy czas trwania terapii NAT, wcześniejsza terapia immunosupresyjna oraz obecność przeciwciał przeciwko JCV.</p> <p>Oszacowano, że ryzyko rozwoju PML:</p> <p>w czasie 0-24 mies. terapii wynosi <math>\leq 0,1/1000</math> pacjentów, natomiast po uwzględnieniu jednoczesnej obecności przeciwciał przeciwko JCV i wcześniejszej terapii immunosupresyjnej wzrasta, osiągając wartość 0,53/1000 i 1,5/1000 pacjentów;</p> <p>w czasie &gt;24 mies. terapii wynosi <math>\leq 0,1/1000</math> pacjentów, natomiast po uwzględnieniu jednoczesnej obecności przeciwciał przeciwko JCV i wcześniejszej terapii immunosupresyjnej wzrasta, osiągając wartość 3,9/1000 i 10,6/1000 pacjentów.</p>

a) W przypadku braku wystarczającej liczby doniesień rozważano również badania o krótszym okresie obserwacji.  
b) Badania kliniczne i dane postmarketingowe.

## 11. WNIOSKI KOŃCOWE

### NAT vs PLC

Wyniki porównania bezpośredniego z placebo wykazały, że NAT jest lekiem o udowodnionej skuteczności w terapii RRSM, który:

- zwiększa ponad 3-krotnie prawdopodobieństwo przeżycia bez klinicznych i radiologicznych objawów aktywnej choroby,
- poprawia jakość życia zarówno w aspekcie fizycznym, jak również psychicznym,
- zmniejsza roczną częstość rzutów o 68% oraz rzutów wymagających podania sterydów o 69%,
- zmniejsza ryzyko wystąpienia rzutów SM, w tym rzutów wymagających podawania sterydów,
- zmniejsza ryzyko wystąpienia utrwalonej progresji (spadek EDSS  $\geq$  1 pkt. trwający 12 tygodni) oraz zwiększa odsetek pacjentów z utrwaloną poprawą wg EDSS,
- zmniejsza liczbę nowych i powiększających się ognisk demielizacyjnych w obrazach MRI.

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że NAT cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z placebo nie stwierdzono różnic odnośnie działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania. Najczęściej raportowano zdarzenia typowe dla leków o działaniu wyciszającym odpowiedź immunologiczną, tj. infekcje, ponadto natalizumab zwiększał szansę wystąpienia dreszczy oraz zmęczenia. Obserwowano także reakcje uogólnione po podaniu leku oraz reakcje alergiczne jednakże większość z nich nie wymagała przerywania terapii.

### NAT vs inne LMPCh

Porównanie pośrednie MTC w populacji ogólnej wskazuje, że pod względem **redukcji częstości rzutów SM natalizumab jest opcją skuteczniejszą niż pozostałe oceniane LMPCh**, natomiast pod względem wpływu na progresję choroby uzyskane wyniki są niejednoznaczne. Nie stwierdzono wprawdzie różnic pomiędzy lekami w zakresie odsetka pacjentów doświadczających utrwalonej progresji SM, natomiast średnia zmiana EDSS w trakcie terapii NAT była niższa niż w trakcie terapii FNG, ale nie różniła istotnie statystycznie od pozostałych LMPCh, czyli IFNB i GA. W przypadku NAT i FNG wykazano istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów wolnych od objawów choroby aktywnej, natomiast dla pozostałych opcji terapeutycznych (IFNB, GA) ten punkt końcowy nie był raportowany.

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że **pacjenci przyjmujący NAT w większym stopniu stosowali się do zaleceń terapeutycznych (ang. adherence) i rzadziej przerywali terapię (ang. persistence) w porównaniu z osobami leczonymi IFNB czy GA.**

W analizie z wykorzystaniem MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NAT a pozostałymi LMPCh pod względem odsetka pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny, jak również z powodu działań niepożądanych. Poszczególne terapie różnią się jednak charakterem obserwowanych zdarzeń niepożądanych. NAT zwiększał ryzyko uogólnionych reakcji po podaniu leku, reakcji alergicznych, infekcji, dreszczy oraz zmęczenia. FNG zwiększał ryzyko infekcji dolnych dróg oddechowych, zaburzeń czynności wątroby, biegunki, bólu pleców, obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, obniżenia spoczynkowej czynności serca <50 bpm, a także nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (leukopenia, limfopenia, podwyższony ALT). IFNB zwiększają ryzyko gorączki, dreszczy, reakcji w miejscu iniekcji (ból, stany zapalne) oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (leukopenia, limfopenia, granulocytopenia, podwyższony ALT). Stosowanie GA prowadziło do wystąpienia objawów w miejscu iniekcji, takich jak stany zapalne, ból, zaczerwienienie, nacieki, świąd, obrzęki oraz stwardnienie.

Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że wzajemne różnice pomiędzy efektywnością NAT i komparatorów obserwowane w porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej, będą również utrzymywać się u pacjentów z wysoką aktywnością choroby, czyli w podgrupie uprzednio nieskutecznie leczonej innymi LMPCh (SOT), jak również w podgrupie z szybko postępującą postacią choroby (RES).

### **Efektywność rzeczywista**

Skuteczność rzeczywista NAT, oceniona w oparciu o dane pochodzące z międzynarodowych programów i rejestrów, pod względem redukcji częstości rzutów SM nie odbiegała od skuteczności eksperymentalnej (w ramach badań RCT), natomiast była wyższa jeśli chodzi o odsetek pacjentów, u których uzyskano wyciszenie klinicznych i radiologicznych oznak aktywności choroby.

Z badań porejestracyjnych wynika, że najistotniejszym ograniczeniem terapii NAT jest ryzyko wystąpienia groźnych powikłań związanych z reaktywacją wirusa JC, którego następstwem jest PML. Wśród czynników ryzyka PML, oprócz przebytego zakażenia wirusem JCV, wymienia się również dłuższy czas trwania terapii NAT oraz wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych. Najwyższe ryzyko PML występuje w przypadku długotrwałej (ponad 24 mies.) terapii NAT u nosicieli JCV, którzy wcześniej stosowali terapię immunosupresyjną. Dotychczas nie odnotowano przypadków PML w populacji z ujemnym wynikiem na obecność JCV. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia PML u pacjentów stosujących NAT producent leku wdrożył liczne programy zarządzania ryzykiem, mające na celu monitorowanie bezpieczeństwa terapii, a także opracował immunoenzymatyczny test służący do wykrywania przeciwciał przeciwko JCV u pacjentów zakwalifikowanych do terapii NAT.

Reakcje alergiczne lub nadwrażliwość opisywane w badaniach klinicznych dla NAT występowały z podobną częstością w ramach praktyki klinicznej, a odsetek pacjentów z ciężkimi reakcjami nie przekraczał 1%. W okresie porejestracyjnym odnotowano przypadki ciężkich uszkodzeń wątroby u pacjentów stosujących NAT, w przypadku których nie można wykluczyć związku z terapią.

Stosowanie FNG związane jest ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym przejściowej bradykardii wpływającej na rozwój bloku przedsionkowo-komorowego. Ponadto u pacjentów leczonych FNG odnotowano zgony będące następstwem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z tego względu agencje ds. leków wydały zalecenia dotyczące bardziej restrykcyjnej selekcji pacjentów do tej formy terapii oraz wskazały na konieczność obserwacji pacjentów po podaniu pierwszej dawki leku.

Terapia IFNB ze względu na mechanizm działania leku i formę podania obarczona jest wyższym ryzykiem wystąpienia objawów grypopodobnych, reakcji w miejscu podania, a także rozwoju zaburzeń psychicznych, w tym depresji, myśli samobójczych i samobójstw. Z kolei do najczęstszych powikłań po zastosowaniu GA należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz nagłe, ustępujące ogólnoustrojowe reakcje po podaniu leku.

## 12. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Dane dotyczące efektywności klinicznej natalizumabu w populacjach wnioskowanych są ograniczone i w przypadku populacji RES pochodzą z analizy *post hoc* badania AFFIRM, a w przypadku populacji SOT z badania, w którym NAT stosowano w terapii skojarzonej z IFNB. Tym niemniej dostępne są liczne dane z badań porejestacyjnych, które potwierdzają skuteczność NAT w populacjach o wysokiej aktywności choroby, a także wskazują na jego przewagę w stosunku do innych, dotychczas stosowanych LMPCh.
2. Analiza problemu decyzyjnego wykazała, że w warunkach polskich komparatorami (opcjami terapeutycznymi) dla NAT w populacji RES powinny być IFNB oraz FNG, a w populacji SOT – GA oraz FNG. Z uwagi na brak badań porównujących ze sobą poszczególne leki w sposób bezpośredni, konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego.
3. Dane dotyczące efektywności klinicznej FNG w populacji RES, wyodrębnione retrospektywnie (*post hoc*), obejmują małą liczebnie próbę, skutkiem czego wyniki porównania pośredniego NAT z FNG w subpopulacji cechują się niską precyzją. Dodatkowo przeprowadzenie oceny homogeniczności populacji RES w badaniach NAT i FNG nie było możliwe z uwagi na brak danych dla charakterystyki wyjściowej tej subpopulacji w pracach dla FNG, co również przyczynia się do ograniczenia wiarygodności takiego porównania.
4. Dane dla populacji SOT dostępne były tylko w badaniu rejestracyjnym dla FNG, jednakże ze względu na różnice w stosowanych schematach terapeutycznych pomiędzy NAT oraz FNG (terapia skojarzona vs monoterapia) przeprowadzenie porównania pośredniego obu leków w tej populacji nie było możliwe. Wobec powyższego porównanie pośrednie pomiędzy NAT a komparatorami przeprowadzono w oparciu o wyniki badań rejestracyjnych, które we wszystkich przypadkach (w tym również dla NAT), obejmowały pacjentów o różnym stopniu aktywności choroby, uprzednio nieleczonych LMPCh. Należy jednak podkreślić, że dane z innych źródeł (badania obserwacyjne, dodatkowe analizy w oparciu o wyniki uzyskane retrospektywnie) w sposób pośredni wskazują, że różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy poszczególnymi LMPCh w populacji docelowej (RES i SOT) nie powinny odbiegać od tych obserwowanych w populacji ogólnej.
5. Analiza heterogeniczności w obszarach związanych z populacją, metodyką i punktami końcowymi, a także analiza ryzyka obserwowanego w grupach kontrolnych prac o wspólnym komparatorze wskazała na niejednorodność włączonych do analizy badań, jednakże wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność NAT oraz aktywnych komparatorów konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane. W analogiczny sposób postępowali autorzy innych prac, w tym również autorzy przygotowujący analizy HTA na potrzeby NICE.



6. Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci wartości średniej i wartości p, błęd standardowego lub 95-procentowego przedziału ufności, na podstawie których obliczano wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników w ramach niniejszej analizy. Metody obliczeniowe wykorzystywane do wyznaczenia odchylenia standardowego z innych podanych w badaniach miar rozrzutu (wartości p, błąd standardowy, 95-procentowy przedział ufności) związane są z ryzykiem wystąpienia błędu oszacowania.
7. Dla wszystkich leków z wyjątkiem FNG dostępne były dane długookresowe, pochodzące z badań prejestracyjnych, pozwalające na oszacowanie bezpieczeństwa leków w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. FNG obecny jest na rynku najkrócej spośród ocenianych interwencji i dane dotyczące bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej są wciąż ograniczone.

### 13. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było porównanie efektywności klinicznej natalizumabu oraz wybranych komparatorów (interferonów beta, octanu glatirameru i fingolimodu) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymogów dla raportów HTA. [1, 2] W ramach przeglądu przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library), jak również specyficzne, dotyczące tematyki stwardnienia rozsianego. Zgodnie z przyjętymi założeniami do analizy kwalifikowano randomizowane próby kliniczne porównujące wybrane interwencje pomiędzy sobą lub z placebo. Łącznie zidentyfikowano 16 prób klinicznych, które spełniały kryteria włączenia do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. w żadnej NAT nie był jednak bezpośrednio porównywany z aktywną terapią. Spośród dwóch badań włączonych dla natalizumabu, w jednym (AFFIRM) natalizumab porównywano z placebo, przy czym w obu grupach stosowano standardowe postępowanie terapeutyczne (np. w razie wystąpienia rzutów), dlatego ramię placebo odpowiada najlepszej dostępnej terapii objawowej (BSC). W drugim badaniu (SENTINEL) NAT dodany do INFB oceniano względem monoterapii INFB. Jakość metodologiczną badań dla NAT oceniono wysoko (5/5 punktów w skali Jadad), wskazując na poprawność metod randomizacji, zaślepienia oraz pełną informację dotyczącą utraty pacjentów z badania, która utrzymywała się na stosunkowo niskim poziomie i nie przekraczała 10% w badaniu AFFIRM oraz 15% w badaniu SENTINEL. Również większość badań dla komparatorów cechowała się dobrą lub bardzo dobrą jakością metodologiczną wyrażoną w skali Jadad (4/5 pkt. w skali Jadad). Większość z nich, z wyjątkiem badań dla porównania IFNB vs GA, zaprojektowano jako podwójnie lub potrójnie zaślepienie próby kliniczne, nie wszędzie podawano jednak prawidłowy opis metody zaślepienia. W większości natomiast zamieszczano prawidłowy opis wygenerowania kodu alokacji oraz przedstawiano pełną informację dotyczącą przepływu pacjentów w okresie obserwacji wraz z przyczynami raportowanej utraty. Wobec powyższego ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z jakością metodologiczną badań wydaje się być stosunkowo niewielkie. W większości badań raportowano również informacje odnośnie najważniejszych punktów końcowych, takich jak częstość rzutów SM oraz nasilenie choroby wg EDSS, aczkolwiek najpełniejsze dane, obejmujące dodatkowo jakość życia mierzona kwestionariuszem SF-36 dostępne są wyłącznie w badaniach dla NAT. Z uwagi na małą liczbę badań dla poszczególnych porównań nie było możliwe przeprowadzenie statystycznej oceny ryzyka występowania błędów publikacji. Z uwagi na zakres wyszukiwania w ramach przeglądu systematycznego, obejmujący zarówno standardowe bazy informacji medycznej, jak również strony internetowe urzędów odpowiedzialnych za rejestrację leków i monitorowanie bezpieczeństwa oraz inne źródła informacji medycznej (np. inne opracowania wtórne), wydaje się, że w niniejszej analizie uwzględniono wszystkie istniejące i istotne informacje na temat

efektywności porównywanych terapii, a zatem ryzyko błędu publikacji należy ocenić jako niskie. Argumentem wzmacniającym powyższą tezę jest również fakt, że badania umożliwiające wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie LMPCh przeprowadzane są na dużych liczebnie próbach, mają charakter wielośrodkowy, a zatem prawdopodobieństwo, że tego typu badanie nie zostanie ujawnione, jest niewielkie.

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym oraz wnioskiem refundacyjnym populację docelową dla NAT stanowią pacjenci o wysokim stopniu aktywności SM, którą definiuje się jako: szybko postępującą postać choroby (populacja RES) lub nieskuteczność wcześniejszej terapii LMPCh (populacja SOT). Szczegółowa analiza badań dla poszczególnych interwencji wykazała jednak, że dostępność danych dla tak zdefiniowanej populacji jest ograniczona. Główne badanie rejestracyjne (AFFIRM) dotyczyło porównania NAT względem PLC w populacji dotychczas nieleczonej LMPCh. Z tej grupy wyodrębniono retrospektywnie (*post hoc*) populację RES. W analogiczny sposób uzyskano dane z badania dla FNG, przy czym w tym przypadku liczebność subpopulacji RES była znacznie mniejsza, co wpływa negatywnie na precyzję wyników porównania pośredniego. Z kolei dane dotyczące skuteczności natalizumabu w populacji SOT pochodzą z badania SENTINEL, w którym preparat ten stosowano w terapii skojarzonej z IFNB, a zatem w schemacie niezgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym. Niemniej jednak, mając na uwadze, że właśnie dane z tego badania posłużyły EMA do rejestracji natalizumabu w terapii II linii po niepowodzeniu IFNB, również w niniejszej analizie uwzględniono wyniki pracy SENTINEL. W przypadku pozostałych komparatorów jedynie w badaniach dla fingolimodu (FREEDOMS, TRANSFORMS) uczestniczyła populacja mieszana pod względem wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby, przy czym analiza w warstwach wyodrębniająca populację SOT, dostępna dla pierwszorzędnego punktu końcowego, wskazała na brak interakcji pomiędzy podgrupami zarówno w badaniu FREEDOMS ( $p = 0,384$ ), jak również w badaniu TRANSFORMS ( $p = 0,222$ ). Oznacza to, że wielkość efektu terapeutycznego FNG w populacji SOT nie różniła się od efektu obserwowanego w populacji nieleczonej uprzednio LMPCh, a co za tym idzie, populacje badań dla FNG oraz dla pozostałych leków można uznać za jednorodną.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących natalizumab ze wskazanymi komparatorami, konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie poszczególnych leków, które stanowi najlepsze źródło informacji o ich względnej efektywności. Decyzję o przeprowadzeniu porównania pośredniego poprzedzono oceną homogeniczności dostępnych badań, która wskazała na ich spójność metodyczną zarówno w aspekcie testowanej hipotezy wyjściowej i doboru próby analizowanej, jak również dostępności danych dla wspólnych okresów obserwacji (12 i 24 mies.). Pewne różnice dostrzeżono w zakresie charakterystyk wyjściowych prób badanych, związanych z różnym obciążeniem chorobą wg EDSS, jak również nieznaczną odmienność w definicji rzutów SM. Z drugiej strony po wykluczeniu badań o niespójnych okresach obserwacji oraz uwzględnieniu niemal jednakowych kryteriów włączenia do badań, różnice pomiędzy poszczególnymi pracami zatarły się w sposób na tyle istotny, że populacje dla poszczególnych terapii można uznać za homogenne. Mało prawdopodobne wydaje się również, aby wspomniane różnice w sposobie definiowania rzutów SM stanowiły źródło heterogeniczności, z

uwagi na fakt, że najważniejsze kryteria pozwalające na rozpoznanie rzutu (pojawienie się nowych zaburzeń neurologicznych bez gorączki i infekcji) były jednakowo określone we wszystkich pracach. Przy założeniu homogeniczności populacji i warunków eksperymentu ryzyko wyjściowe w grupach kontrolnych poszczególnych badań powinno być zbliżone, tymczasem zaobserwowano różnice pomiędzy badaniami odnośnie rocznej częstości rzutów czy odsetka pacjentów wolnych od rzutów. Pomimo tego porównanie pośrednie z dostosowaniem poprzez wspólne ramie referencyjne uznano za zasadne w świetle braku lepszych dowodów naukowych, pozwalających oszacować względną efektywność kliniczną ocenianych interwencji. Również autorzy innych opracowań wtórnych, w tym raportów HTA, do przeprowadzenia wnioskowania o różnicach w efektywności klinicznej poszczególnych leków posługiwali się porównaniem pośrednim z wykorzystaniem MTC. [169, 223]

W celu zminimalizowania ryzyka przeszacowania lub niedoszacowania różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencjami, wynikającego z różnic pomiędzy badaniami dla poszczególnych LMPCh, wnioskowanie pośrednie przeprowadzono dwuetapowo: poprzez zestawienie porównań bezpośrednich leków względem placebo oraz na drodze analizy sieciowej metodą MTC.

Na podstawie porównania bezpośredniego leków względem placebo wykazano, że zarówno NAT, jak też wszystkie pozostałe LMPCh stosowane w aktywnej postaci SM są interwencjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w odniesieniu do redukcji częstości rzutów SM oraz częstości występowania utrwalonej progresji SM. W porównaniu z placebo największą siłą interwencji w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych wykazywał natalizumab. Analiza rzutów choroby wykazała, że natalizumab w sposób znamienny statystycznie zwiększał szansę pozostania wolnym od rzutu SM w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym, a uzyskane wyniki wskazują, iż obserwowana różnica była istotna klinicznie (OR = 3,04 [2,29; 4,03]; NNT = 4 [4; 6]). Analiza porównawcza wykazała, że w grupie NAT redukcja wskaźnika rocznej częstości rzutów była około 2-krotnie większa niż w grupach leczonych FNG czy IFNB (-0,5 vs -0,22 vs -0,28 epizodów/rocznie). Jeszcze większe korzyści odnosili pacjenci o wysokiej aktywności choroby (RES) leczeni NAT, którzy również w tym przypadku osiągnęli ponad 2-krotnie większy efekt terapeutyczny aniżeli pacjenci RES z badania dla FNG (-1,18 vs -0,60 rzutów SM/rocznie). W populacji RES szansa utrwalonej progresji SM uległa istotnej statystycznie redukcji jedynie w trakcie terapii NAT, podczas gdy pacjenci leczeni FNG nie osiągnęli istotnych statystycznie korzyści w tym aspekcie (OR<sub>NAT</sub> = 0,40 [0,19; 0,81] vs OR<sub>FNG</sub> = 0,62 [0,20; 1,90]).

W retrospektywnej analizie wyników badania AFFIRM wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących natalizumab znaczny odsetek (ok. 60%) osiągał zanik klinicznych lub radiologicznych oznak SM, a blisko 40% było całkowicie wolnych od jakichkolwiek objawów SM. [86] To z kolei w istotny sposób przyczyniało się do minimalizowania konieczności hospitalizacji związanych z pogarszającym się stanem pacjentów SM oraz zwiększało ich aktywność społeczną. [87, 89] Pacjenci, u których diagnozuje się SM, charakteryzują się bowiem zwykle obniżoną oceną jakości życia głównie w aspekcie fizycznym, wynikającym z narastającej niepełnosprawności utrudniającej codzienne funkcjonowanie. Wynikiem poprawy ogólnej (klinicznej i radiologicznej) kondycji zdrowotnej pacjentów

leczonej NAT jest także wykazana, istotna statystycznie poprawa jakości ich życia, zarówno w domenach oceniających aspekty fizyczne (OR = 1,64 [1,16; 2,31]), jak również w kategoriach związanych ze zdrowiem psychicznym (OR = 1,45 [1,05; 2,00]). Trzeba również wspomnieć, że w przypadku terapii NAT wykazano retrospektywnie (Philips 2011), że progresja choroby może zostać nie tylko zatrzymana, ale również sprawność pacjenta w skali EDSS może ulec utrwałonej w czasie poprawie [OR = 3,22 [1,47; 7,06]]. [82]

Kierunek obserwacji z porównania pośredniego MTC jest spójny z obserwacją wyników porównań bezpośrednich z placebo, wskazujących na przewagę NAT nad pozostałymi opcjami, i pozwala uznać, że jest to lek najskuteczniejszy w zakresie redukcji częstości rzutów SM. Porównanie pośrednie nie wykazało różnic pomiędzy lekami w zakresie szansy wystąpienia utrwałonej progresji SM, natomiast średnia zmiana wyniku EDSS, odzwierciedlającego stopień niepełnosprawności, w grupie NAT była znamienne statystycznie niższa niż w ramieniu FNG przy czym nie wykazano różnic względem pozostałych leków. Wypadkowa tych wniosków wskazuje tym samym, że natalizumab jest lekiem o najwyższej skuteczności w kontroli przebiegu SM w porównaniu z innymi, dostępnymi na rynku terapiami alternatywnymi.

Z uwagi na fakt, że dla większości komparatorów nie odnaleziono danych dotyczących efektywności w populacjach o wysokiej aktywności choroby (RES, SOT), a w sytuacji w której były one dostępne cechowały się ograniczeniami związanymi ze sposobem analizy danych (*post hoc*) jak również małą liczebnie próbą, wnioskowanie na temat względnej efektywności NAT i komparatorów oparto o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w odniesieniu do populacji ogólnej. Istnieją natomiast przesłanki, zgodne i spójne z założeniami prezentowanymi już wcześniej przez innych autorów raportów HTA oraz przeglądów systematycznych [169, 170], aby stwierdzić, że różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy LMPCh dla populacji ogólnej będą również zachowane w przypadku stosowania leku w populacji RES (kierunek wnioskowania o względnej efektywności klinicznej leków w populacji RES wyznaczony wielkością parametru T nie odbiega od obserwowanego w populacji ogólnej) oraz w populacji SOT (obserwowano, że terapia II linii prowadzi do porównywalnych efektów terapeutycznych jak w przypadku terapii chorych nieleczonej LMPCh).

W populacji RES efekt terapeutyczny definiowany jako redukcja rocznej częstości rzutów SM w przypadku stosowania NAT był ponad 2-krotnie większy niż w przypadku leczenia FNG. Wynik porównania pośredniego metodą Büchera nie przekracza progu istotności statystycznej, co jednak należy tłumaczyć małą liczebnością próby, szczególnie grupy leczonej FNG, a w konsekwencji niedostateczną siłą statystyczną przeprowadzonego porównania.

Analiza danych dotyczących stosowania natalizumabu w warunkach codziennej praktyki klinicznej potwierdza, że jego długoterminowa skuteczność rzeczywista jest nie gorsza od tej, którą wykazano w ramach badań randomizowanych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wieloletnia praktyka kliniczna potwierdza tym samym, że korzystne dla pacjentów efekty terapeutyczne w trakcie stosowania natalizumabu utrzymują się w czasie i w niektórych przypadkach mogą nawet przeważać nad wykazanymi w badaniach RCT. W analizie rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono także stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (*adherence*) oraz czas do przerwania leczenia (*persistence*) w zależności od przyjmowanej terapii. Wykazano, że pacjenci leczeni NAT cechują się lepszym stopniem stosowania się do zaleceń lekarskich (*adherence*) niż pacjenci stosujący GA ( $MD_{MPR} = 0,09 [0,05; 0,13]$ ) czy IFNB ( $MD_{MPR} = 0,09 [0,06; 0,12]$ ). Analogiczne wyniki uzyskano również dla czasu do przerwania leczenia (*persistence*). [227] Wobec powyższego wydaje się, że przewaga natalizumabu nad GA i IFNB wykazana na podstawie danych z badań RCT w praktyce klinicznej może być jeszcze większa, na co wskazują m.in. wyniki badań obserwacyjnych. [171, 228] Dotychczas nie ma dostępnych danych dotyczących stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich w przypadku terapii FNG.

Ponieważ leczenie SM ma charakter przewlekły, szczególnie istotną kwestią w jego przypadku jest bezpieczeństwo ocenianych terapii. Każdy z uwzględnionych w analizie leków związany jest z odmiennymi aspektami rzutującymi na bezpieczeństwo terapii. W przypadku NAT najistotniejsze i zarazem najpoważniejsze powikłanie tej terapii stanowi PML. Dane opublikowane w pracy Bloomgren 2012 wskazują, że na 100 000 leczonych do dnia 29 stycznia 2012 zareportowano 212 przypadków PML związanych ze stosowaniem NAT, spośród których 22% zakończyło się zgonem. [30] [REDACTED]

Jednocześnie od wielu lat prowadzone są obligatoryjne, międzynarodowe Programy Zarządzania Ryzykiem PML (TOUCH, TYGRIS, TOP, a ostatnimi czasy również uruchomiony dla kobiet w ciąży program TPER), dzięki którym możliwe stało się systematyczne monitorowanie stanu zdrowia pacjentów leczonych NAT, a także zidentyfikowanie na podstawie poczynionych obserwacji najistotniejszych czynników zwiększających ryzyko PML, do których należą: czas stosowania NAT, wcześniejsze leczenie immunosupresyjne oraz obecność przeciwciał JVC. Uwzględnienie wspomnianych czynników przy kwalifikacji pacjentów do terapii NAT pozwala na minimalizowanie ryzyka rozwoju PML. Jednocześnie od niedawna na rynku dostępny jest test, który z dużym prawdopodobieństwem pozwala zidentyfikować chorych anty-JVC pozytywnych i stanowi narzędzie wspomagające ocenę ryzyka rozwoju PML. [39, 40, 185] Omawiając różne aspekty związane z PML, na uwagę należy mieć również percepcję ryzyka związanego z terapią NAT w ocenie pacjentów, którzy w codziennym funkcjonowaniu zmagają się z chorobą. Heesen i wsp. w 2010 roku opublikowali wyniki badania ankietowego wśród pacjentów leczonych lub mających wkrótce rozpocząć leczenie NAT oraz wśród neurologów, pod opieką których znajdowali się ci pacjenci. Zarówno pacjenci, jak i lekarze mieli jednakoowy i pełny dostęp do folderów informacyjnych omawiających szeroko ryzyko

PML. Wyniki badania wskazały, że pacjenci istotnie statystycznie gorzej postrzegają swój stan zdrowia niż lekarze ( $p < 0.001$ ) i pomimo świadomości ryzyka PML byli istotnie statystycznie bardziej skłonni podejmować lub kontynuować terapię NAT niż ich lekarze. Wśród korzyści związanych ze stosowaniem natalizumabu pacjenci wskazywali na znaczną redukcję ryzyka pogorszenia niepełnosprawności, definiowanej jako nieumiejętność przebycia odcinka  $<100$  m oraz konieczność poruszania się na wózku inwalidzkim. [187]

Wśród innych niż PML działań niepożądanych natalizumabu wymienia się zmęczenie, reakcje alergiczne oraz reakcje uogólnione po podaniu leku, a także infekcje. Obserwacja w trakcie wieloletniego stosowania leku w praktyce klinicznej wydaje się być spójna z poczynioną w fazie badań RCT. Nie obserwowano innych rzadkich działań niepożądanych i wpływu NAT na przebieg ciąży, z wyjątkiem przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby, których związku z terapią NAT nie udało się wykluczyć.

Spośród ocenianych leków fingolimod jest lekiem o najkrótszym okresie obserwacji w fazie postmarketingowej. Pomimo tego pojawiły się już pierwsze niepokojące doniesienia o jego niekorzystnym, kardiotoksycznym profilu działania. Od momentu autoryzacji zareportowano 15 zgonów w trakcie terapii fingolimodem, z których większość miała podłoże kardiologiczne. Dotychczas nie zaobserwowano zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z leczeniem NAT czy IFNB, natomiast u chorych poddawanych terapii GA raportowano palpitacje. W ramach badań eksperymentalnych wykazano ponadto, że terapia FNG obciążona jest w sposób znamieny statystycznie zwiększoną szansą wystąpienia zaburzeń wątrobowych, w tym m.in. wzrostu aktywności AL.T. Z racji krótkiego horyzontu czasowego dotychczasowych obserwacji ciężko wykluczyć, że fingolimod nie będzie powodował innych oddalonych w czasie zjawisk chorobowych. Do tej pory odnotowano jeden przypadek PML w trakcie terapii fingolimodem, jednakże wystąpił on u pacjenta stosującego uprzednio natalizumab przez ponad 3 lata. Sam producent nie wyklucza jednak, że fingolimod podany w niedługim czasie po odstawieniu natalizumabu mógł przyczynić się do indukcji PML. [229]

Profil bezpieczeństwa IFNB wskazuje, że do najpoważniejszych działań niepożądanych towarzyszących tej terapii należą zaburzenia psychiczne, głównie: depresje, zwiększona predyspozycja do myśli samobójczych oraz próby samobójcze. Ponadto zarówno terapia IFNB, jak i GA cechuje się dużą uciążliwością, dlatego często rzutuje na konieczność i/lub skłonność pacjentów do jej przerywania. Związane jest to z pogorszeniem samopoczuciem wynikającym z bólu i innych powikłań w miejscu podania, w przypadku IFNB również występowaniem objawów grypopodobnych. Badanie przeprowadzone w Szwecji w warunkach codziennej praktyki klinicznej dla GA wskazuje, że pacjenci leczeni GA często obawiają się wystąpienia wpisanych w profil bezpieczeństwa tego leku nagłych reakcji po podaniu GA, w tym palpitacji i duszności w klatce piersiowej. Pomimo ich przejściowego charakteru, strach przed ponownym wystąpieniem takich zdarzeń jest często istotnym czynnikiem prowadzącym do przerywania terapii. [220]

Oceniając profil bezpieczeństwa leków na uwadze należy mieć fakt, że NAT, IFNB oraz GA znajdują się pod obserwacją w warunkach praktyki klinicznej od wielu lat, stąd profil ich działania został już dobrze poznany. Pomimo istnienia specyficznych dla każdej z tych terapii powikłań, poznana natura tych zdarzeń powala na lepsze i skuteczniejsze zarządzanie ryzykiem. Nie można tego powiedzieć o FNG, który wśród terapii dopuszczonych do stosowania u pacjentów z SM jest lekiem najkrócej dostępnym na rynku i o najmniej poznanym profilu bezpieczeństwa.

Odnaleziono 6 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy. We wszystkich przeglądach systematycznych dokonano oceny efektywności terapeutycznej NAT w leczeniu SM w porównaniu z placebo lub leczeniem aktywnym uwzględniającym IFNB, GA, FNG lub MTX. W odnalezionych pracach opisano wyniki porównania bezpośredniego ocenianych interwencji, jednak tylko w trzech z nich (Asaria 2011, Del Santo 2012, PENTAG) przeprowadzono wnioskowanie w oparciu o wyniki porównania pośredniego, przy czym Asaria i wsp. w raporcie dla FNG przedłożonym do NICE deklarują przeprowadzenie porównania pośredniego, którego wyników nie ujawnili. W większości opracowań raportowane wyniki były spójne z wnioskami pochodzącymi z niniejszej analizy klinicznej. Jedynie w przypadku dwóch prac (Del Santo 2012 oraz Freedman 2008) zaobserwowano pewne rozbieżności, wynikające z obiektywnych aspektów metodycznych. W pracy Del Santo 2012 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a IFNB, GA oraz FNG w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów po 12 miesiącach terapii, podczas gdy w niniejszej analizie klinicznej wykazano przewagę NAT nad IFNB i GA oraz FNG w odniesieniu do częstości rzutów. Powyższe rozbieżności mogą wynikać z faktu, że Del Santo i wsp. w obliczeniach wykorzystali wartości estymowane, podczas gdy w niniejszej analizie uwzględniono precyzyjne dane z badania AFFIRM. Ponadto Del Santo i wsp. uwzględnili wyniki badania Cadavid 2009, w którym około 20% populacji stanowili pacjenci z CIS. Z kolei wyniki uzyskane przez Freedman i wsp. wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GA a placebo w zakresie odsetka pacjentów wolnych od progresji MS, natomiast w ramach niniejszej analizy stwierdzono znamienne statystycznie przewagę GA nad PLC. Rozbieżności wynikają z faktu, że Freedman i wsp. 2008 uwzględnili tylko jedno badanie RCT dla 24-miesięcznego horyzontu czasowego dla porównania GA z placebo (Johnson 1995), podczas gdy do niniejszej analizy klinicznej włączono wyniki dwóch badań (Bornstein 1987 i Johnson 1995), co prawdopodobnie miało wpływ na zmianę kierunku wnioskowania



## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
2. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (12.6.2012).
3. [REDACTED]
4. Szczeklik A (red). *Choroby Wewnętrzne Stan Wiedzy na Rok 2010*. Krakow 2010.
5. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf) (29.3.2012).
6. Krystyna Pierzchała, Katarzyna Kubicka. Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Wiadomości Lekarskie. Wiadomości lekarskie*. 2009; LXII(1):37–41.
7. [REDACTED]
8. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hozejowski R, et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2010; 44(5):443–452.
9. Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(10):M146–151.
10. Frohman TC, O'Donoghue DJ, Northrop D. A practical primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant. National Multiple Sclerosis Society Southwestern Medical Center.
11. National Multiple Sclerosis Society, Stuckrad-Barre S v. Multiple Sclerosis. Borm Bruckmeier Publishing LLC <http://www.nationalmssociety.org>.
12. Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(11):M174–176.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011; 69(2):292–302.
14. Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. *Pol Przegl Neurol*. 2008; 4(supl A) 64–6.
15. Szczeklik A (red). *Choroby Wewnętrzne*. Tom 2. Krakow 2006.
16. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO FINGOLIMOD. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
17. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO NATALIZUMAB - (z uwzględnieniem zmian wprowadzonych na podstawie decyzji wydanej przez Komisję Europejską dnia 25.05.2012). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf).
18. WHOCC - ATC/DDD Index. [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) (4.6.2012).
19. Myhr K-M. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum* 2008; 188:12–21.
20. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature Immunology* 2007; 8(9):913–919.
21. Farrel R, Heaney D, Giovannoni G. Emerging therapies in multiple sclerosis. *Emerg Drugs*. 2005; 10(4):797–816.
22. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11):1444–1452.
23. Opara J, Jaracz K, Broła W. Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym. *Neurol Neurochirur Pol*. 2006; 40(4):336–341.
24. Jamroz-Wisniewska A, Papuc E, Bartosik-Psujek H, et al. Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Skali Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29). *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2007; 41(3):215–222.

25. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, et al. Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): reliability and validity in hospital based samples. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002; 73(6):701–704.
26. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, et al. Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(4):411–419.
27. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60(9):817–827.
28. Mills R, Young C, Nicholas R, et al. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(1):81–87.
29. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(2):143–152.
30. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2012; (366):1870–80.
31. Kmiecik D, Debicki S. Rola wirusa JC w patogenezie chorób nowotworowych i zaburzeń związków z osłabieniem odporności. *Post. Mikrobiol.* 47(1):5–14.
32. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Annals of Neurology*. 2006; 60(2):162–173.
33. Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011; 76(20):1697–1704.
34. Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurology*. 2011; 10(8):745–758.
35. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(4):438–446.
36. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). WebContent. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm> (30.3.2012).
37. European Medicines Agency - News and Events - European Medicines Agency update on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and Tysabri. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000035.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000035.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (30.3.2012).
38. Biogen Idec, Elan Pharma International Ltd. PML Incidence in Patients Receiving TYSABRI (natalizumab) - Materiały dostarczone przez Zamawiającego.
39. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Annals of Neurology*. 2010; 68(3):295–303.
40. Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Annals of neurology*. 2011; 70(5):742–750.
41. Physician\* Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis patients on TYSABRI Therapy Version 9: 23 January 2012.
42. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Information Page: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). [http://www.ninds.nih.gov/disorders/pml/pml.htm#is\\_there\\_any\\_treatment](http://www.ninds.nih.gov/disorders/pml/pml.htm#is_there_any_treatment) (30.3.2012).
43. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION TYSABRI. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf).
44. Safety Alerts for Human Medical Products > Tysabri (natalizumab) Public Health Advisory. [http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152733.htm?utm\\_source=fdaSearch&utm\\_medium=website&utm\\_term=Tysabri%202005&utm\\_content=2](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152733.htm?utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Tysabri%202005&utm_content=2) (2.4.2012).
45. 2006 - FDA Approves Resumed Marketing of Tysabri Under a Special Distribution Program. WebContent, [http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108662.htm?utm\\_source=fdaSearch&utm\\_medium=website&utm\\_term=Tysabri%202006&utm\\_content=3](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108662.htm?utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Tysabri%202006&utm_content=3) (2.4.2012).
46. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO AVONEX. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf).
47. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REBIF. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf).
48. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION AVONEX. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/103628s5189lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103628s5189lbl.pdf).
49. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION REBIF. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/103780s5062lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/103780s5062lbl.pdf).

50. Ministerstwo Zdrowia RP. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=020309>.
51. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO BETAFERON. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000081/WC500053225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf).
52. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO: EXTAVIA (INTERFERON BETA-1b). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf).
53. FDA. PRESCRIBING INFORMATION BETASERO. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2003/103471s5032lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/103471s5032lbl.pdf).
54. MHRA. Public Assessment Report Copaxone. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/unit1/documents/websitesources/con025676.pdf>.
55. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION COPAXONE. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf).
56. Indeks leków MP - Copaxone opis substancji. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=4013> (2.4.2012).
57. Ministerstwo Zdrowia. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=631&ml=pl&mi=631&mx=0&ma=17531> (2.4.2012).
58. Charakterystyka produktu leczniczego 2008 - Copaxone [http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone\\_20mg\\_-\\_charakterystyka\\_produkту.pdf](http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone_20mg_-_charakterystyka_produkту.pdf) (21.5.2012).
59. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO GILENYA. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
60. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION GILENYA. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022527s006lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022527s006lbl.pdf).
61. Notka Prasowa: FDA Puts New Limits on Oral MS Drug - in Neurology. Multiple Sclerosis from MedPage Today. <http://www.medpagetoday.com/Neurology/MultipleSclerosis/32675> (21.5.2012).
62. European Medicines Agency - European Medicines Agency gives new advice to better manage risk of adverse effects on the heart with Gilenya [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2012/04/human Pha\\_detail\\_000059.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/04/human Pha_detail_000059.jsp&mid=) (21.5.2012).
63. The BUGS Project - DIC. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/dicpage.shtml#q9> (1.6.2012).
64. A E Ades, Nicky Welton, Guobing Lu; Introduction to Mixed Treatment Comparisons. <http://www.bris.ac.uk/cobm/docs/intro%20to%20mtc.doc> (4.6.2012).
65. Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann. *GRADEpro*. 2008.
66. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, et al. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111(1):42-47.
67. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(3):309-320.
68. Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(3):342-350.
69. Wolinsky JS, Comi G, Filippi M, et al. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. *Neurology*. 2002; 59(8):1284-1286.
70. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Multiple Sclerosis*. 2000; 6(4):255-266.
71. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(6):585-591.
72. Miller A, Spada V, Beerkircher D, et al. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14(4):494-499.
73. Cohen J, Montalban X, Pelletier J, et al. Efficacy and safety of fingolimod in patients switched from intramuscular interferon beta-1a: Results from the TRANSFORMS extension study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S289.
74. Hartung HP, Comi G, Barkhof F, et al. Sustained benefit of continuous therapy with oral fingolimod 0.5 mg or 1.25 mg as compared to switching to fingolimod after one year of treatment with interferon beta-1a in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Results of the TRANSFORMS study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S282-S283.

75. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011; 10(6):520–529.
76. Gold R, Rieckmann P, Chang P, et al. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2005; 12(8):649–656.
77. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer III FE, et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex(registered trademark) treatment in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2005; 11(4):409–419.
78. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2009; 72(9):806–812.
79. PRISMA - Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. <http://www.prisma-statement.org/history.htm>.
80. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2006; 354(9):899–910.
81. Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology.* 2007; 68(17):1390–1401.
82. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2011; 17(8):970–979.
83. Giovannoni G, Munschauer F, O'Connor PW, et al. Natalizumab improves physical disability in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of neurology.* 2009; 256:S124.
84. Balcer L, Zhang A, Hyde R. Evaluation of a multiple sclerosis disease progression composite in AFFIRM patients. *Journal of neurology.* 2011; 258:S150.
85. Kappos L, Rudick R, Polman CH. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course: regardless of baseline disease activity. *Journal of Neurology.* 2010; 257:S22–3, Abstract.
86. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009; 8(3):254–260.
87. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol.* 2012; (259):898–905.
88. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009; 256(3):405–415.
89. Rudick RA, Miller D, Hass S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Annals of neurology.* 2007; 62(4):335–346.
90. Kieseier BC, Putzki N, Bates D, et al. The effect of natalizumab therapy on quality of life outcomes in multiple sclerosis patients with non-highly active disease. *Multiple sclerosis.* 2009; 15:S246.
91. Kieseier BC, Putzki N, Bates D, et al. Natalizumab improves quality-of-life Outcomes in patients with highly active multiple sclerosis. *Journal of neurology.* 2009; 256:S124–S125.
92. Munschauer F, Giovannoni G, O'Connor PW, et al. Effects of natalizumab treatment on sustained improvement in physical disability and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences.* 2009; 285:S109.
93. Raport FDA. Statistical Review - Natalizumab  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/125104s000\\_Natalizumab\\_Statr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab_Statr.pdf).
94. Raport FDA. Medical Review - Natalizumab.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/125104s000\\_Natalizumab.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab.cfm).
95. Raport EMEA. Tysabri: EPAR - Scientific Discussion  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf). 2012.
96. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2006; 354(9):911–923.
97. Radue EW, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010; 292(1-2):28–35.
98. Knobler RL, Greenstein JL, Johnson KP, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *Journal of interferon research.* 1993; 13(5):333–340.
99. A Study to Evaluate Rebif® New Formulation (IFN-beta-1a) in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441103?term=NCT00441103&rank=1> (10.5.2012).

100. De Stefano N, Curtin F. Efficacy and safety of a new formulation of subcutaneous interferon p1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 40-week results from the IMPROVE study. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S231.
101. De Stefano N, Sormani MP, Cornelisse P, et al. Effect of high-dose subcutaneous interferon beta-1a therapy on short-term brain volume loss in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S303.
102. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(7):888–892.
103. De SN, Sormani MP, Stubinski B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci*. 2012; 312(1-2):97–101.
104. De SN. Efficacy of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 16-week results from a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009; 72:A359.
105. Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, et al. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. *Neurology*. 2000; 54(1):200–206.
106. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995; 45(7):1277–1285.
107. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first three years. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1996; 47(4):889–894.
108. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993; 43(4):662–667.
109. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology*. 2001; 57(12 Suppl 5):S3–9.
110. Paty D. Interferon-β-1b (βseron) is effective in relapsing-remitting MS. II. MRI evaluation of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993;1440.
111. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Annals of neurology*. 1998; 43(1):79–87.
112. Jacobs L, Rudick R, Simon J. Extended observations on MS patients treated with IM interferon-beta1a (Avonex): implications for modern MS trials and therapeutics. *Journal of neuroimmunology*. 2000; 107(2):167–173.
113. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, et al. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 1999; 53(8):1698–1704.
114. Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNβ-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Journal of neuroimmunology*. 1999; 93(1-2):8–14.
115. Simon JH, Lull J, Jacobs LD, et al. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta 1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 2000; 55(2):185–192.
116. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*. 1997; 49(2):358–363.
117. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon {beta}-1a. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(6):734–742.
118. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Annals of neurology*. 1996; 39(3):285–294.
119. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9139):1498–1504.
120. Francis GS, Rice GPA, Alsop JC. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology*. 2005; 65(1):48–55.

121. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 77(18):1684–1690.
122. Sormani MP, Stubinski B, Cornelisse P, et al. Magnetic resonance active lesions as individual-level surrogate for relapses in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(5):541–549.
123. Liu C, Blumhardt J.D. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2002; 8(1):10–14.
124. Paty DW. Interferon-β-1a (REBIF) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the MRI results of a large multicentre study. *Multiple Sclerosis*. 1997; (suppl.3):269.
125. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Annals of neurology*. 1999; 46(2):197–206.
126. Liu C, Blumhardt J.D. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999; 67(4):451–456.
127. Traboulsee A, Constantinescu C, Kappos L, et al. Impact of cumulative dose and time on magnetic resonance imaging and clinical outcomes during long-term treatment with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analyses. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S126–S127.
128. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001; 7(4):243–248.
129. Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *The Journal of international medical research*. 2005; 33(3):309–318.
130. Bornstein MB, Miller A, Slagle S. A pilot trial of cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317(7):408–414.
131. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. Clinical experience with COP-1 in multiple sclerosis. *Neurology*. 1988; 38(7 SUPPL. 2):66–69.
132. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Annals of neurology*. 2001; 49(3):290–297.
133. Comi G, Filippi M, -The-Copaxone-MRI-Study-Group. The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. *Neurology*. 1999; 52 Suppl 2:A289.
134. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain: a journal of neurology*. 2001; 124(Pt 9):1803–1812.
135. Comi G, Filippi M. The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on MRI-detected disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. *Multiple.sclerosis*. 1999; 5 Suppl 1:S20.
136. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995; 45(7):1268–1276.
137. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998; 50(3):701–708.
138. Johnson KP. Efficacy of glatiramer acetate (copaxone) on multiple sclerosis disability is confirmed by analysis with the Integrated Disability Status Scale (IDSS) [abstract]. *Neurology*. 1998; 50:A62.
139. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(10):889–897.
140. Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, et al. T1-hypointense permanent black holes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b and glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S158–S159.
141. O'Connor P, Arnason B, Comi G, et al. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: Primary outcomes of the betaferon(registered trademark)/betaseron(registered trademark) efficacy yielding outcomes of a new dose study. *Neurology*. 2008; 71(2):153–154.

142. Arnason B, O'Connor P, Knappertz K, et al. Depression incidence and course in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b and glatiramer acetate during the BEYOND trial. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 285:S211.
143. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(10):903–914.
144. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011; (1352-4585 (Linking)):
145. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying therapies on cortical lesions in multiple sclerosis. A comparison study. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S14.
146. Kappos L, Radue FW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5):387–401.
147. Kremenutzky M, O'Connor P, Hohlfeld R, et al. Effect of fingolimod on relapse rate by prior treatment status and reason for discontinuation: Freedoms subgroup analyses. *Annals of neurology*. 2011; 70:S67–S68.
148. Hohlfeld R, Calabresi PA, O'Connor P. Oral fingolimod (FTY720) reduces relapse rate in patients previously treated with disease-modifying therapies for multiple sclerosis and in patients who are treatment naive: subgroup analysis of data from a 24-month phase III study (FREEDOMS). *Journal of Neurology*. 2010; 257:S21, Abstract.
149. Von Rosenstiel P, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. Clinical outcomes in subgroups of patients treated with fingolimod (FTY720) or placebo: 24-month results from FREEDOMS. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S143.
150. Haas J, Hartung HP, Von Rosenstiel P, et al. Fingolimod reduces the number of severe relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from phase III TRANSFORMS and FREEDOMS studies. *Journal of neurology*. 2011; 258:S258–S259.
151. Kappos L, Calabresi PA, O'Connor P. Oral fingolimod (FTY720) has consistent beneficial effects on disability progression outcomes in relapsing multiple sclerosis: 24-month, placebo controlled results from the phase III FREEDOMS study. *Journal of Neurology*. 2010; 257:S144, Abstract.
152. Calabresi P, Zhang-Auberson L, Burtin P, et al. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): 2-year efficacy results of the phase III FREEDOMS I trial. *Annals of neurology*. 2010; 68:S53.
153. Havrdova E, Devonshire V, O'Connor P, et al. Fingolimod reduces annualised relapse rates and the risk of 3-month confirmed disability progression versus placebo: Subgroup analysis from the 2 year FREEDOMS study in relapsing multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2011; 258:S21–S22.
154. Report FDA. Medical Review(s) - Fingolimod. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/125104s000\\_Natalizumab.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab.cfm).
155. Report Novartis dotyczcy badania FREEDOMS (CFTY720D2301) <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?divisionId=2&productID=173&diseaseAreaID=3>.
156. Radue E-W, Barkhof F, Cohen J, et al. MRI Analyses in RRMS Patients with Highly Active Disease: Results from FREEDOMS and TRANSFORMS Phase 3 Studies (P01.134). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):P01.134–P01.134.
157. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet neurology*. 2012; 11(5):420–428.
158. Havrdova E, Kappos L, Cohen J, et al. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. *Multiple Sclerosis Journal*. 17(10 suppl):200.
159. Radue E-W, O'Connor P, Polman CH, et al. Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis Impact of Fingolimod Therapy in Multiple Sclerosis. *Archives of neurology*. 2012;1–11.
160. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5):402–415.
161. Kappos L, Cohen J, Pelletier J, et al. Safety findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS) comparing oral fingolimod (FTY720) and intramuscular interferon (beta) a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S245–S246.
162. Cohen J, Pelletier J, Kappos L, et al. Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced relapse rate compared with intramuscular interferon beta-1a in relap-sing-remitting multiple sclerosis: Clinical results from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S132.

163. Barkhof F, Cohen J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced MRI inflammatory activity compared with intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S21.
164. Hughes J. Oral fingolimod was more effective than intramuscular interferon for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Internal Medicine*. 2010; 152:JC56+JC57.
165. Cohen J, Francis G, Meinel M, et al. The benefits of fingolimod in multiple sclerosis patients experiencing persistent disease activity despite previous treatment with disease-modifying therapies: Results from the phase III TRANSFORMS study and its extension. *Journal of neurology*. 2011; 258:S258.
166. Cohen J, Barkhof F, Comi G, et al. Oral Fingolimod (FTY720) improves performance of daily activities compared with intramuscular interferon beta-1a: patient-reported indices for multiple sclerosis (PRIMUS activities) results from the transforms phase 3 trial. *Multiple Sclerosis: Sustaining Care, Seeking a Cure*. 2010;
167. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod Treatment Increases the Proportion of Patients Who Are Free from Disease Activity in Multiple Sclerosis Compared to IFN-b1a: Results from a Phase 3, Active-Controlled Study (TRANSFORMS) (PD5.006). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):PD5.006–PD5.006.
168. Peninsula Technology Assessment (PenTAC). The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen.
169. Asaria M, Norman G, Hinde S. Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2388.pdf>
170. The National Institute for Health and Clinical Excellence. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. The National Institute for Health and Clinical Excellence.
171. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(1):64–71.
172. Caon C, Din M, Ching W, et al. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006; 13(5):471–474.
173. Zwiibel HL. Glatiramer acetate in treatment-naïve and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006; 113(6):378–386.
174. Carrá A, Onaha P, Luetic G, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008; 15(4):386–393.
175. Lanzillo R, Bonavita S, Quarantelli M. Natalizumab is effective in multiple sclerosis patients switching from other disease modifying therapies in clinical practice. *Neurol Sci*. 2012;
176. Biogen Idec. Tysabri (Materiały otrzymane od Zamawiającego).
177. Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé F, et al. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011; 18(2):240–245.
178. Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010; 17(1):31–37.
179. URPLWMiPB. komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku natalizumabu (TYSABRI) z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML).
180. FDA Drug Safety Communication: Safety update on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). FDA.
181. EMA. European Medicines Agency recommends additional measures to better manage risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with Tysabri.
182. EudraVigilance (Europejska baza do zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych). TYSABRI. <http://www.adrreports.eu/dashboards/20120605/product/TYSABRI.pdf>.
183. Elan Pharma International Ltd. Periodic Safety Update Report (11 th; 2012).
184. Bober M, Gedcon Richter Marketing Poska Sp. z o.o. Test wykrywający przeciwciała przeciwko wirusowi JC (JCV). [http://biotechnologia.pl/biotechnologia-portal/info/farmacja/48\\_nowe-leki/10660,test\\_wykrywajacy\\_przeciwciaa\\_przeciwko\\_wirusowi\\_jc\\_jcv\\_\\_\\_\\_.html](http://biotechnologia.pl/biotechnologia-portal/info/farmacja/48_nowe-leki/10660,test_wykrywajacy_przeciwciaa_przeciwko_wirusowi_jc_jcv____.html) (21.5.2012).
185. Focus Diagnostic. STRATIFY JCV TM Antybody ELISA Test. <http://www.focusdx.com/focus/jcv.pdf>.
186. Rudick RA. Multiple sclerosis, natalizumab, and PML: Helping patients decide. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011; 73(Suppl\_2):S18–S23.
187. Heesen C, Kleiter I, Nguyen F, et al. Risk perception in natalizumab-treated multiple sclerosis patients and their neurologists. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(12):1507–1512.



188. Tysabri Online Education Program. <http://www.tapp.com.au/> (22.5.2012).
189. Iaffaldano P, D'Onghia M, Trojano M. Safety profile of Tysabri: international risk management plan. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2009; 30 Suppl 2:S159–162.
190. Dane konferencyjne dotyczące rejestru TPER. 19.10-22.10-2011. [http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=137234&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=150&XNMASKEN\\_ID=90](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=137234&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=150&XNMASKEN_ID=90) (6.6.2012).
191. Hotermans C. Tysabri (natalizumab). Post marketing and clinical experience benefit/risk evaluation (Materiały dostarczone przez Zamawiającego). Biogen Idec.
192. Hurtownia danych – Wikipedia, wolna encyklopedia. [http://pl.wikipedia.org/wiki/Hurtownia\\_danych](http://pl.wikipedia.org/wiki/Hurtownia_danych) (6.6.2012).
193. Biogen Idec. Elan Pharma International Ltd. Ostrzeżenie dotyczące uszkodzenia wątroby u pacjentów poddanych terapii natalizumabem. [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/EMEA\\_HIC\\_603\\_Tysabri\\_DHPC\\_PL\\_Tysabri\\_2003.2008.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/EMEA_HIC_603_Tysabri_DHPC_PL_Tysabri_2003.2008.pdf).
194. FDA. Natalizumab (Tysabri) - Reports of Liver Injury after Natalizumab Use. University of Utah Health Care - Pharmacy Services - Residency - Doctors, Hospitals & Clinics - Salt Lake City, Utah. <http://pharmacyservices.utah.edu/alerts/294.html> (23.5.2012).
195. Globe and Mail. Health Canada launches investigation of oral MS drug.
196. EMA. Questions and answers on the ongoing review of Gilenya (fingolimod); Review follows serious cardiovascular events in patients taking the medicine.
197. FDA. FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). FDA.
198. EMA. European Medicines Agency starts review of Gilenya (fingolimod); Doctors advised to intensify cardiovascular monitoring after first dose. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/01/news\\_detail\\_001425.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/01/news_detail_001425.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
199. European Medicines Agency. European Medicines Agency gives new advice to better manage risk of adverse effects on the heart with Gilenya. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2012/04/human\\_pharm\\_detail\\_000059.jsp&mid=15.5.2012](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/04/human_pharm_detail_000059.jsp&mid=15.5.2012).
200. URPLWMiPB. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya (fingolimod) u pacjentów z nawracającą ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.
201. Espinosa PS, Berger JR. Delayed fingolimod-associated asystole. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(11):1387–1389.
202. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management. *Neurology*. 2012; 78(9):672–680.
203. Collins W, Di Marco JP, Zarbin M, et al. Summary of specific safety evaluations in clinical studies of fingolimod in multiple sclerosis: Cardiovascular, ophthalmic, hepatic events and relationship between lymphocyte reduction and infections. *Journal of neurology*. 2011; 258:S22.
204. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, et al. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Archives of neurology*. 2012; 69(2):262–264.
205. Conzett KB, Kolm I, Jelcic I, et al. Melanoma occurring during treatment with fingolimod for multiple sclerosis: a case report. *Archives of dermatology*. 2011; 147(8):991–992.
206. Raport FDA. Medical Officer Clinical Review - Betaseron. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm088275.pdf>.
207. Moses J, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(9):2679–2690.
208. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2010; 74(23):1877–1885.
209. Manova MG, Kostadinova II. Adverse drug reactions after 24-month treatment with two-dosage regimens of betaferon in patients with multiple sclerosis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2009; 51(3):31–36.
210. Hurwitz BJ, Jeffery D, Arnason B, et al. Tolerability and safety profile of 12- to 28 week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *Clinical therapeutics*. 2008; 30(6):1102–1112.
211. Minagara A, Murray TJ. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(4):1049–1055.

212. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Multiple Sclerosis*. 2012; (1352-4585 (Linking)):
213. *Raport FDA Medical Review - Rebif.*  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm106181.pdf>.
214. *Raport FDA Medical Review - Avonex.*  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/103628s5021clinicalreview.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/103628s5021clinicalreview.pdf).
215. Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(4):827-838.
216. Beer K, Muller M, Hew-Winzeler AM, et al. The prevalence of injection-site reactions with disease-modifying therapies and their effect on adherence in patients with multiple sclerosis: An observational study. *BMC neurology*. 2011; 11:
217. Jongen PJ, Sindic C, Sanders E, et al. Adverse events of interferon beta-1a: A prospective multi-centre international ich-gcp-based cro-supported external validation study in daily practice. *PLoS One*. 2011; 6(10):
218. Kluger N, Thouvenot E, Camu W, et al. Cutaneous adverse events related to glatiramer acetate injection (copolymer-1, Copaxone). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2009; 23(11):1332-1333.
219. Galetta SL, Markowitz C. US FDA-approved disease-modifying treatments for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. *CNS drugs*. 2005; 19(3):239-252.
220. Fiore APP, Fragoso YD. Tolerability, adverse events and compliance to glatiramer acetate in 28 patients with multiple sclerosis using the drug continuously for at least six months. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2005; 63(3B):738-740.
221. Thouvenot E, Hillaire-Buys D, Bos-Thompson MA, et al. Erythema nodosum and glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007; 13(7):941-944.
222. *Raport FDA Medicinal Review - Octan glatirameru*  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/020622\\_S015\\_COPAXONE\\_INJECTION\\_AP.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/020622_S015_COPAXONE_INJECTION_AP.pdf).
223. Del SF, Maratea D, Fadda V, et al. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(4):441-448.
224. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008; 71(10):766-773.
225. Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, et al. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. *Eur Neurol*. 2008; 60(1):1-11.
226. Pucci E, Giuliani G, Solari A, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (10):CD007621.
227. Halpern R, Agarwal S, Borton L, et al. Adherence and persistence among multiple sclerosis patients after one immunomodulatory therapy failure: retrospective claims analysis. *Advances in therapy*. 2011; 28(9):761-775.
228. Lanzillo R, Quarantelli M, Bonavita S, et al. Natalizumab vs interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head-to-head retrospective study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2011;
229. Novartis statement: Gilenya (fingolimod) safety information update. <http://www.novartis.com/downloads/newsroom/product-related-info-center/statement-PML.pdf> (12.6.2012).

## 15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Czynniki rokownicze w SM [4, 12].....	22
Tabela 2.	Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [14, 15].....	23
Tabela 3.	Zaktualizowana w 2010 roku wersja kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [13].....	24
Tabela 4.	Objawy różnicujące PML i rzut SM.....	29
Tabela 5.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu natalizumabu [17].....	32
Tabela 6.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu interferonów beta 1a [46, 47].....	33
Tabela 7.	Dane rejestracyjne preparatów Avonex i Rebif [46–49].....	34
Tabela 8.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Betaferon [51, 52].....	35
Tabela 9.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Copaxone [55].....	36
Tabela 10.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Gilenya [59].....	38
Tabela 11.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania.....	42
Tabela 12.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC.....	51
Tabela 13.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla IFNB vs PLC.....	53
Tabela 14.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla GA vs PLC.....	54
Tabela 15.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla IFNB vs GA.....	56
Tabela 16.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla FNG vs PLC.....	57
Tabela 17.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla FNG vs IFNB.....	58
Tabela 18.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	60
Tabela 19.	Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej.....	63
Tabela 20.	Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	66
Tabela 21.	Wykaz dostępnych danych dla analizowanych punktów końcowych w poszczególnych populacjach.....	69
Tabela 22.	Definicja złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu AFFIRM (praca Havrdova 2009).....	70
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną.....	71
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągle).....	71
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	72
Tabela 26.	Definicje utrwalonej progresji oraz poprawy przebiegu SM analizowanych w badaniu AFFIRM.....	73
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS raportowane po 2 latach terapii (dane dychotomiczne).....	74
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS raportowane po 2 latach terapii (dane ciągle).....	74
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	75
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągle).....	76
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian objętościowych ognisk widocznych w obrazach MRI (dane ciągle).....	77
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane dychotomiczne).....	78

Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane ciągłe)	79
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do jakości życia w skali VAS (dane ciągłe)	80
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utraty z badania	80
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	81
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną	83
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)	83
Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)	84
Tabela 40.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do przebiegu SM wg EDSS (dane dychotomiczne)	84
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)	85
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do jakości życia wg kwestionariusza SF-36 oraz skali VAS	85
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)	86
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)	87
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS po 2 latach terapii (dane dychotomiczne)	88
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS po 2 latach terapii (dane ciągłe)	88
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazach MRI (dane dychotomiczne)	89
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągłe)	90
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI (dane ciągłe)	91
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane dychotomiczne)	92
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane ciągłe)	93
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do utraty z badania	94
Tabela 53.	Wyniki analizy klinicznej z badania SENTINEL w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	95
Tabela 54.	Podsumowanie najważniejszych wyników dla porównania NAT vs PLC w populacji ogólnej i populacji RES (AFI IRM) oraz populacji SOT (SENTINEL) po 2 latach terapii	97
Tabela 55.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do średniej rocznej częstości rzutów (dane ciągłe)	99
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)	100
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do utrwalonej progresji SM (dane dychotomiczne)	101
Tabela 58.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do zmiany średniego wyniku wg EDSS (dane ciągłe)	101
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne)	102
Tabela 60.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)	102
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do utraty z badania	103
Tabela 62.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	104

Tabela 63.	Zestawienie istotnych i/lub najczęściej występujących działań niepożądanych dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo .....	107
Tabela 64.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do rzutów choroby .....	111
Tabela 65.	Wyniki analizy prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie w odniesieniu do redukcji rzutów SM .....	112
Tabela 66.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do progresji SM wg EDSS .....	112
Tabela 67.	Wyniki analizy prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie w odniesieniu do redukcji progresji SM .....	112
Tabela 68.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do utraty pacjentów z badania .....	113
Tabela 69.	Wyniki analizy prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie w odniesieniu do redukcji utraty z badania .....	113
Tabela 70.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii .....	113
Tabela 71.	Wyniki analizy prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie w odniesieniu do redukcji działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii .....	114
Tabela 72.	Wyniki porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów w populacji RES .....	115
Tabela 73.	Wyniki analizy prawdopodobieństwa w populacji RES, że dany lek jest najlepszy w grupie .....	115
Tabela 74.	Porównanie efektywności klinicznej NAT, GA oraz FNG stosowanych w I linii leczenia względem II linii leczenia w odniesieniu do rocznej częstości rzutów SM .....	116
Tabela 75.	Porównanie efektywności NAT względem innych schematów terapeutycznych (SWI) w II linii leczenia SM .....	117
Tabela 76.	Porównanie efektywności NAT w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym względem terapii LMPCh u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh .....	117
Tabela 77.	Wyniki dotyczące MPR i kontynuowania terapii u pacjentów poddanych leczeniu SM w II linii .....	119
Tabela 78.	Wyniki dotyczące stosowania się do zaleceń lekarskich i zaprzestania leczenia u pacjentów poddanych leczeniu SM w II linii .....	119
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
Tabela 83.	Wcześniejsze stosowanie terapii immunosupresyjnej wśród pacjentów z SM stosujących natalizumab (na podstawie danych postmarketingowych oraz danych z badań obserwacyjnych) [30] .....	128
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	131
Tabela 85.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z opracowań wtórnych .....	146
Tabela 86.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej .....	179

## 16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Graficzne przedstawienie przebiegu choroby w różnych postaciach SM (za [9, 11]).....	21
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA .....	
Rysunek 3. Graficzna ilustracja przejść pomiędzy poszczególnymi lekami w ramach MTC wraz z wykazem punktów końcowych, dla których przeprowadzenie MTC było możliwe .....	
Rysunek 4. Współczynnik zapadalności na PMI, z uwzględnieniem czynników ryzyka .....	129

# 17. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 R.

Tabela 86. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych</i>	AK: Rozdz. 4.2.5 AN: Rozdz. 1	AK: str. 44 AN: str. 10-19
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 18-30
1. opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 3	str. 31-38
2. przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 5 AN: Rozdz. 1	AK: str. 49-50 AN: str. 10-19
3. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 4.2	str. 39-45
4. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 10	str. 147-154
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 5.2 AN: 2.1	AK: str. 51-52 AN: str. 20-22
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	AN: Rozdz. 2.1	str. 20-21
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 4.2.1.	str. 39-40
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 5.1 i 5.2 AN: Rozdz. 2	AK str. 49-59 AN str. 20-42
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	AN: Rozdz. 1	str. 10-19
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 5.1	str. 49-50 Rys. 2
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AN: Rozdz. 2	str. 20-42
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AN: Rozdz. 3 i 4	str. 43-133
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 9 AN: Rozdz. 9.2-9.5	AK: str. 128-146 AN: 182-191

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu	ND	ND

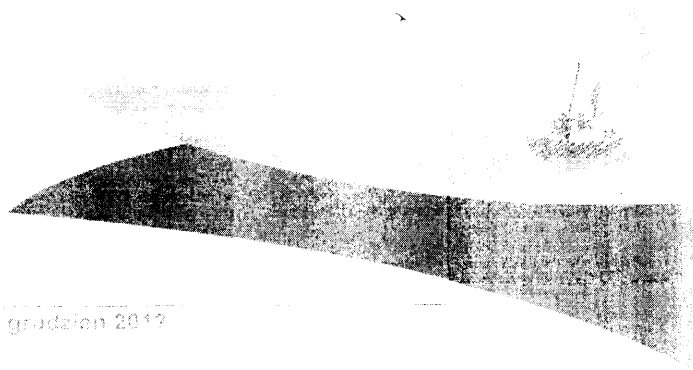
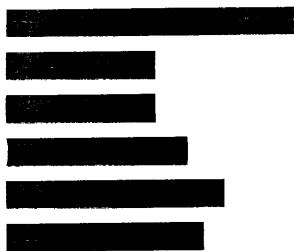
AK – dokument główny analizy klinicznej (niniejszy dokument); AN – aneks do niniejszej analizy klinicznej stanowiący załącznik do niniejszego dokumentu



## ANEKS

# NATALIZUMAB (TYSABRI) W TERAPII RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

wersja 1.00





## SPIS TREŚCI

<b>1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
2.1. Charakterystyka badań dla porównania NAT vs PLC .....	20
2.2. Charakterystyka badań dla porównania IFNB vs PLC .....	23
2.3. Charakterystyka badań dla porównania GA vs PLC .....	30
2.4. Charakterystyka badań dla porównania IFNB vs GA .....	34
2.5. Charakterystyka badań dla porównania FNG vs PLC .....	40
2.6. Charakterystyka badań dla porównania FNG vs IFNB .....	41
<b>3. Wyniki porównania NAT vs PLC .....</b>	<b>43</b>
3.1. AFFIRM .....	43
3.1.1. Skuteczność .....	43
3.1.2. Bezpieczeństwo .....	47
3.2. SENTINEL .....	50
3.2.1. Skuteczność .....	50
3.2.2. Bezpieczeństwo .....	53
<b>4. Wyniki porównań bezpośrednich dla komparatorów .....</b>	<b>56</b>
4.1. Wyniki porównania IFNB vs PLC .....	56
4.1.1. Rzuty choroby .....	56
4.1.2. Przebieg choroby wg EDSS .....	59
4.1.3. Zmiany w obrazie MRI .....	61
4.1.4. Jakość życia .....	64
4.1.5. Utrata z badania .....	64
4.1.6. Zgony .....	65
4.1.7. Bezpieczeństwo .....	66
4.2. Wyniki porównania GA vs PLC .....	74
4.2.1. Rzuty choroby .....	74
4.2.2. Przebieg choroby wg EDSS .....	77
4.2.3. Zmiany w obrazie MRI .....	80
4.2.4. Jakość życia .....	81
4.2.5. Utrata z badania .....	81
4.2.6. Bezpieczeństwo .....	82
4.3. Wyniki porównania IFNB vs GA .....	88

4.3.1.	Rzuty choroby .....	88
4.3.2.	Przebieg choroby wg EDSS.....	90
4.3.3.	Zmiany w obrazie MRI .....	92
4.3.4.	Jakość życia.....	95
4.3.5.	Utrata z badania.....	95
4.3.6.	Bezpieczeństwo .....	95
4.4.	Wyniki porównania FNG vs PLC .....	104
4.4.1.	Rzuty choroby .....	104
4.4.2.	Przebieg choroby wg EDSS.....	109
4.4.3.	Zmiany w obrazie MRI .....	112
4.4.4.	Jakość życia.....	114
4.4.5.	Utrata z badania.....	114
4.4.6.	Zgony .....	114
4.4.7.	Bezpieczeństwo .....	115
4.5.	Wyniki porównania FNG vs IFNB .....	124
4.5.1.	Choroba nieaktywna .....	124
4.5.2.	Rzuty choroby .....	124
4.5.3.	Przebieg choroby wg EDSS.....	126
4.5.4.	Zmiany w obrazie MRI .....	126
4.5.5.	Jakość życia.....	127
4.5.6.	Utrata z badania.....	128
4.5.7.	Zgony .....	128
4.5.8.	Bezpieczeństwo .....	128
<b>5.</b>	<b>Wyniki porównań bezpośrednich - metaanalizy .....</b>	<b>134</b>
5.1.	Wyniki porównania IFNB vs PLC .....	134
5.2.	Wyniki porównania GA vs PLC .....	148
5.3.	Wyniki porównania IFNB vs GA .....	153
<b>6.</b>	<b>Charakterystyka i wyniki badania GLANCE .....</b>	<b>162</b>
<b>7.</b>	<b>Szczegółowe wyniki oceny homogeniczności badań.....</b>	<b>168</b>
7.1.	Zestawienie punktów końcowych raportowanych w badaniach.....	168
7.2.	Zestawienie wartości parametrów w grupie kontrolnej.....	177
■	.....	179
■	.....	179
■	.....	180
<b>9.</b>	<b>Dodatkowe materiały do poszerzonej analizy bezpieczeństwa .....</b>	<b>182</b>
9.1.	Działania niepożądane raportowane w badaniach II fazy .....	182

9.2.	Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.....	182
9.3.	Formularz rozpoczęcia leczenia produktem Tysabri.....	186
9.4.	Formularz kontynuacji leczenia produktem TYSABRI .....	188
9.5.	Karta ostrzegawcza pacjenta .....	191
<b>10.</b>	<b>Badania wykluczone z analizy.....</b>	<b>192</b>
<b>11.</b>	<b>Badania w toku.....</b>	<b>205</b>
<b>12.</b>	<b>Skala niewydolności ruchowej EDSS.....</b>	<b>211</b>
<b>13.</b>	<b>Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych .....</b>	<b>212</b>
<b>14.</b>	<b>Formularze dla ekstrahowanych danych .....</b>	<b>213</b>
<b>15.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>215</b>
<b>16.</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>233</b>
<b>17.</b>	<b>Spis wykresów .....</b>	<b>238</b>
<b>18.</b>	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>240</b>



## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAN</b>	Amerykańska Akademia Neurologii ( <i>American Academy of Neurology</i> )
<b>AEs</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine aminotransferase</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginowa ( <i>Aspartate transaminase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół ( <i>Clinically isolated syndrome</i> )
<b>DB</b>	Podwójne zaślepienie ( <i>Double blind</i> )
<b>ECTRIMS</b>	Europejskiego Komitetu ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozsianego ( <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkiego ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>EFNS</b>	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych ( <i>European Federation of Neurological Societies</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMSP</b>	Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego ( <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FNG</b>	Fingolimod
<b>G</b>	GRADE; Skala Oceny Dowodów Naukowych ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>GA</b>	Octan glatiramery
<b>Gd</b>	Gadolin



<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (1/ARR) ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie ( <i>Statistically insignificant</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>p</b>	Prawdopodobieństwo ( <i>Probability</i> )
<b>PCS</b>	Ogólne funkcjonowanie fizyczne ( <i>Physical Component Summary</i> )
<b>PK</b>	Punkt końcowy ( <i>Endpoint</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PML</b>	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia ( <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem badania ( <i>Per Protocol Analysis</i> )
<b>PPMS</b>	Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego ( <i>Primary Progressive MS</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badania kontrolowane ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RES</b>	Szybko postępująca postać MS ( <i>Rapidly evolving MS</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RRMS</b>	Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-Remitting MS</i> )
<b>SAEs</b>	Ciężkie działania niepożądane ( <i>Serious adverse events</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )



- SF-36**      Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia  
**(MOS – SF-36)**      (*Medical Outcome Study Short Form 36*)
  
- SM**      Stwardnienie rozsiane  
             (*Multiple sclerosis*)
  
- SOT**      Populacja nieodpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby  
             (*Suboptimal therapy group*)
  
- SPMS**      Postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego  
             (*Secondary Progressive MS*)
  
- Ś**      Średnia ocena w skali GRADE
  
- TH**      Test heterogeniczności
  
- U/L**      Jednostka na litr  
             (*Units per liter*)
  
- ULN**      Górna granica normy  
             (*Upper limit of normal*)
  
- W**      Wysoka ocena w skali GRADE

## WYNIKI PRZESZUKANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ

Tabela 1.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline / Biomed Central (przez PubMed)

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	ADEM	730
#2	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	39270
#3	MS	188301
#4	demyelinating disease*	12420
#5	myelo optic neuropathy	2
#6	neuromyelitis optica	1296
#7	optic neuritis	6640
#8	Acute Disseminated	7715
#9	Encephalomyelitis	22750
#10	"Acute Disseminated Encephalomyelitis"	1781
#11	transverse myelitis	2251
#12	SPMS	544
#13	RRMS	1239
#14	multiple sclerosis	53184
#15	disseminated sclerosis	53388
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	257325
#17	anti VLA4	480
#18	anti VLA4	26
#19	anti VLA 4	782
#20	anti-VLA 4	201
#21	antegren	915
#22	tysabri	917
#23	natalizumab	910
#24	natalizumab [Supplementary Concept]	578
#25	#17 OR #18 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1726
#26	"interferon beta-1b "[Substance Name]	801
#27	"interferon beta 1a "[Substance Name]	1136
#28	IFN-beta ser	979
#29	serine(17) interferon beta	34
#30	interferon beta, serine(17)-	34
#31	Ser(17) IFN-beta	19
#32	beta-IFN-1b	970

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#33	beta-IFN-1a	2
#34	beta-IFN	1224
#35	interferon beta, Ser(17)-	21
#36	interferon beta-1b, (2S-(2R*,5R*))-isomer	0
#37	interferon beta-1b (recombinant)	264
#38	interferon beta-1a	1344
#39	interferon-beta*	7925
#40	"Interferon-beta"[Mesh]	6292
#41	Interferon beta	23668
#42	beta Interferon	23668
#43	Interferon, beta	23668
#44	beta Interferon	23668
#45	Interferon, Fibroblast	9916
#46	Fibroblast Interferon	9916
#47	beta-1 Interferon	7909
#48	beta 1 Interferon	7909
#49	Interferon, beta-1	7895
#50	Interferon, beta 1	7895
#51	Interferon-beta1	8998
#52	Interferon beta1	8998
#53	Betaferon	1009
#54	Beta-Seron	969
#55	Betaseron	1006
#56	Rebif	1396
#57	Avonex	1407
#58	Fiblaferon	7897
#59	Fxtavia	971
#60	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 #31 #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	25565
#61	fingolimod	945
#62	FTY-720	962
#63	FTY720	1107
#64	FTY 720	962
#65	2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride	11
#66	"fingolimod" [Supplementary Concept]	826
#67	gilenya	948
#68	#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67	1125

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#69	glatiramer	873
#70	"glatiramer acetate"	851
#71	copolymer-1	899
#72	IV 5010	900
#73	IV5010	899
#74	IV-5010	900
#75	"copolymer 1" [Supplementary Concept]	823
#76	Copaxone	936
#77	#69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76	1232
#78	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	911241
#79	#25 OR #60 OR #68 OR #77	28704
#80	#16 AND #79	4997
#81	#78 AND #80	936
<b>Data przeszukania: 11 lipiec 2012</b>		

Tabela 2.  
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	adem AND [embase]/lim	1674
#2	multiple AND 'sclerosis'/exp AND [embase]/lim	1452
#3	'ms'/exp AND [embase]/lim	53921
#4	demyelinating AND disease* AND [embase]/lim	79446
#5	myelo optic AND 'neuropathy'/exp AND [embase]/lim	2295
#6	neuromyelitis AND optica AND [embase]/lim	1677
#7	optic AND 'neuritis'/exp AND [embase]/lim	2779
#8	acute AND disseminated AND [embase]/lim	8088
#9	'encephalomyelitis'/exp AND [embase]/lim	3446
#10	acute AND disseminated AND 'encephalomyelitis'/exp AND [embase]/lim	633
#11	transverse AND 'myelitis'/exp AND [embase]/lim	1272
#12	spms AND [embase]/lim	844
#13	rrms AND [embase]/lim	2163
#14	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	53921
#15	disseminated AND 'sclerosis'/exp AND [embase]/lim	56
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	93438

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#17	anti AND vla4 AND [embase]/lim	53
#18	'anti vla4' AND [embase]/lim	32
#19	anti AND vla AND 4 AND [embase]/lim	735
#20	'anti vla' AND [embase]/lim	238
#21	'antegron'/exp AND [embase]/lim	3543
#22	'tysabri'/exp AND [embase]/lim	3543
#23	'natalizumab'/exp AND [embase]/lim	3543
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	4278
#25	'interferon'/exp AND 'beta 1b' AND [embase]/lim	470
#26	'interferon'/exp AND beta AND 1a AND [embase]/lim	1235
#27	'interferon beta-1b'/exp AND [embase]/lim	3302
#28	'interferon beta-1a'/exp AND [embase]/lim	4116
#29	'ifn-beta ser' AND [embase]/lim	6
#30	'serine(17) interferon beta' AND [embase]/lim	0
#31	'interferon beta. scrine(17)-' AND [embase]/lim	0
#32	'ser(17) ifn-beta' AND [embase]/lim	0
#33	'beta ifn 1b' AND [embase]/lim	1
#34	'beta ifn 1a' AND [embase]/lim	3
#35	'beta ifn' AND [embase]/lim	581
#36	'interferon beta, ser(17)-' AND [embase]/lim	0
#37	'interferon'/exp AND 'beta 1b' AND recombinant AND [embase]/lim	441
#38	'interferon beta-1b (recombinant)' AND [embase]/lim	0
#39	'interferon'/exp AND 'beta 1a' AND [embase]/lim	654
#40	'interferon-beta'/exp AND [embase]/lim	13854
#41	'interferon'/exp AND beta AND [embase]/lim	41769
#42	'beta interferon'/exp AND [embase]/lim	13854
#43	interferon. AND beta AND [embase]/lim	43235
#44	beta AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	41769
#45	interferon. AND 'fibroblast'/exp AND [embase]/lim	4667
#46	'fibroblast'/exp AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	4401
#47	'beta 1' AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	463
#48	beta AND 1 AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	41602
#49	interferon. AND 'beta 1' AND [embase]/lim	496
#50	interferon. AND beta AND 1 AND [embase]/lim	43062
#51	'interferon beta1'/exp AND [embase]/lim	453
#52	'interferon'/exp AND beta1 AND [embase]/lim	4218
#53	'betaferon'/exp AND [embase]/lim	3302

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#54	'beta seron' AND [embase]/lim	1
#55	'betaseron'/exp AND [embase]/lim	3302
#56	'rebif'/exp AND [embase]/lim	4116
#57	'avonex'/exp AND [embase]/lim	4116
#58	'fblaferon'/exp AND [embase]/lim	13854
#59	'extavia'/exp AND [embase]/lim	3302
#60	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	50912
#61	'fingolimod'/exp AND [embase]/lim	2424
#62	'fty 720'/exp AND [embase]/lim	2424
#63	'fty720'/exp AND [embase]/lim	2424
#64	fty AND /20 AND [embase]/lim	1455
#65	'2-amino 2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride'/exp AND [embase]/lim	2424
#66	'gilenya'/exp AND [embase]/lim	2424
#67	#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66	2435
#68	'glatiramer'/exp AND [embase]/lim	3835
#69	'glatiramer acetate'/exp AND [embase]/lim	3835
#70	'copolymer 1'/exp AND [embase]/lim	3835
#71	tv AND 5010 AND [embase]/lim	9
#72	tv5010 AND [embase]/lim	0
#73	'tv 5010' AND [embase]/lim	9
#74	'copaxone'/exp AND [embase]/lim	3835
#75	#68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74	3837
#76	'randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim	229190
#77	random* AND [embase]/lim	663151
#78	rct AND [embase]/lim	9369
#79	sing!* AND [embase]/lim	2665156
#80	doubl* AND [embase]/lim	406139
#81	trebi* AND [embase]/lim	468
#82	tripl* AND [embase]/lim	101981
#83	blind* AND [embase]/lim	250538
#84	mask* AND [embase]/lim	51272
#85	#79 OR #80 OR #81 OR #82	3006033
#86	#83 OR #84	298371
#87	#85 AND #86	185881
#88	single AND 'blind'/exp AND [embase]/lim	2749
#89	double AND 'blind'/exp AND [embase]/lim	298

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#90	triple AND 'blind'/exp AND [embase]/lim	36
#91	'placebo'/exp AND [embase]/lim	202412
#92	'placebo controlled' AND [embase]/lim	62773
#94	'blinding'/exp	28809
#95	controlled AND clinical AND trial AND [embase]/lim	489147
#96	random* AND controlled AND study* AND [embase]/lim	446425
#97	random* AND controlled AND trial* AND [embase]/lim	319785
#98	random OR randomly AND [embase]/lim	293708
#99	allocation OR allocate* AND [embase]/lim	58204
#100	#98 AND #99	20194
#101	#76 OR #77 OR #78 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #100	1010306
#102	#24 OR #60 OR #67 OR #75	56632
#103	#16 AND #102	10704
#104	#101 AND #103	2606
<b>Data przeszukania: 11 lipiec 2012</b>		

Tabla 3.  
Wyniki wyszukiwanie w The Cochrane Library

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	(ADEM) in Trials	15
#2	MeSH descriptor Multiple Sclerosis explode all trees	1561
#3	MS in Trials	13822
#4	demyelinating disease* in Trials	120
#5	neuromyelitis optica in Trials	6
#6	optic neuritis in Trials	158
#7	Acute Disseminated in Trials	87
#8	Encephalomyelitis in Trials	52
#9	"Acute Disseminated Encephalomyelitis" in Trials	2
#10	transverse myelitis in Trials	9
#11	SPMS in Trials	56
#12	RRMS in Trials	159
#13	multiple sclerosis in Trials	2688
#14	disseminated sclerosis in Trials	6
#15	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	14174
#16	anti-VLA4 in Trials	4
#17	anti-VLA4 in Trials	0

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#18	anti-VLA 4 in Trials	6
#19	anti-VLA 4 in Trials	0
#20	antegren in Trials	6
#21	tysabri in Trials	5
#22	natalizumab in Trials	63
#23	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22)	73
#24	"interferon beta 1a" in Trials	248
#25	"interferon beta 1b" in Trials	130
#26	IFN-beta ser in Trials	7
#27	"serine(17) interferon beta" in Trials	0
#28	"interferon beta, serine(17)-" in Trials	0
#29	beta-IFN-1b in Trials	1
#30	beta-IFN-1a in Trials	0
#31	beta-IFN in Trials	68
#32	"interferon beta, Ser(17)-" in Trials	0
#33	interferon beta-1b (recombinant) in Trials	16
#34	interferon beta-1a in Trials	267
#35	interferon-beta* in Trials	690
#36	MeSH descriptor Interferon-beta explode all trees	447
#37	Interferon beta in Trials	947
#38	beta-Interferon in Trials	131
#39	"Interferon, beta" in Trials	678
#40	"beta Interferon" in Trials	126
#41	"Interferon, Fibroblast" in Trials	0
#42	Fibroblast Interferon in Trials	51
#43	beta-1 interferon in Trials	20
#44	"beta 1 Interferon" in Trials	0
#45	"Interferon, beta-1" in Trials	10
#46	"Interferon, beta 1" in Trials	10
#47	Interferon-beta1 in Trials	5
#48	Interferon beta1 in Trials	19
#49	Betaferon in Trials	25
#50	Beta-Seron in Trials	0
#51	Betaseron in Trials	0
#52	Rebif in Trials	68
#53	Avonex in Trials	73
#54	Fiblaferon in Trials	2



L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#55	Extavia in Trials	0
#56	(#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55)	1025
#57	fingolimod in Trials	31
#58	FTY-720 in Trials	1
#59	FTY720 in Trials	62
#60	FTY 720 in Trials	1
#61	"2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" in Trials	0
#62	gilenya in Trials	0
#63	(#57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62)	76
#64	glatiramer in Trials	122
#65	"glatiramer acetate" in Trials	118
#66	copolymer-1 in Trials	32
#67	TV 5010 in Trials	0
#68	TV5010 in Trials	0
#69	TV-5010 in Trials	0
#70	Copaxone in Trials	41
#71	(#64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70)	194
#72	(#23 OR #56 OR #63 OR #71)	1255
#73	(#15 AND #72)	753
Data przeszukania: 11 lipiec 2012		

Tabela 4.  
Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką stwardnienia rozsianego

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
European Multiple Sclerosis Platform (EMSP)	natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	natalizumab: 4 fingolimod: 8 interferon: 8 glatiramer: 5
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)	natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	25
European Federation of Neurological Societies (EFNS)	natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	natalizumab: 3 fingolimod: 0 interferon: 6 glatiramer: 224
National Multiple Sclerosis Society (NMSS)	natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	natalizumab: 156 fingolimod: 225 interferon: 461 glatiramer: 224

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
American Academy of Neurology (AAN)	natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	natalizumab: 130 fingolimod: 57 interferon: 238 glatiramer: 84
Data przeszukania: 12 kwiecień 2012		

Tabela 5.

Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer (z wykluczeniem publikacji po hiszpańsku)	multiple sclerosis: 73 natalizumab: 0 fingolimod: 3 interferon: 17 glatiramer: 2	10.04.2012
CRD - Centre for Reviews and Dissemination	Multiple and sclerosis and (natalizumab or fingolimod or interferon or glatiramer)	81	10.04.2012
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	multiple sclerosis: 36 natalizumab: 3 fingolimod: 1 interferon: 9 glatiramer: 2	10.04.2012
AETMIS -- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	0	10.04.2012
AHTA - Adelaide Health Technology Assessment	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	multiple sclerosis: 1 natalizumab: 0 fingolimod: 0 interferon: 0 glatiramer: 0	10.04.2012
AHTAPol - Agency for Health Technology Assessment in Poland	stwardnienie rozsiane, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	stwardnienie rozsiane: 19 natalizumab: 5 fingolimod: 0 interferon: 7 glatiramer: 1	10.04.2012
CAHIAQ - Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer (przeszukanie angiellojęzycznej zawartości strony)	0	10.04.2012
DAHTA @DIMDI - German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	multiple sclerosis and natalizumab: 36 multiple sclerosis and fingolimod: 8 multiple sclerosis and interferon: 146 multiple sclerosis and glatiramer: 39	11.04.12
HAS - Haute Autorité de Santé	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	multiple sclerosis: 1 natalizumab: 0 fingolimod: 0 interferon: 5 glatiramer: 0	10.04.2012

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	multiple sclerosis: 24 natalizumab: 4 fingolimod: 6 interferon: 21 glatiramer: 1	10.04.2012
NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	multiple sclerosis: 113 natalizumab: 4 fingolimod: 0 interferon and beta: 90 glatiramer: 61	10.04.2012
NHS HIS - Healthcare Improvement Scotland	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	multiple sclerosis: 2 natalizumab: 1 fingolimod: 0 interferon: 6 glatiramer: 1	10.04.2012
SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer (przeszukanie angiellojęzycznej zawartości strony)	0	10.04.2012

Tabela 6.  
Słowa kluczowe zastosowane w celu wyszukania opracowań wtórnych i alertów dotyczących bezpieczeństwa

Źródło informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania
MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Trip Database, National Guideline Clearinghouse, U.S National Library of Medicine, New Zealand Guidelines Group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer, meta-analysis, practice guideline, systematic review
ISRCTN, ClinicalTrials.gov	multiple AND sclerosis AND (natalizumab OR fingolimod OR interferon OR glatiramer)
FDA, MHRA, EMA, TGA	multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer
URPLWMiPB	natalizumab, fingolimod, interferon, octan glatirameru
strony producentów leku	W zależności od strony producenta leku stosowano słowa kluczowe odnoszące się do substancji czynnych lub nazw handlowych leków (natalizumab/ Tysabri, fingolimod/Gilenya, interferon/ Betaferon, Rebif, Avonex, Extavia; glatiramer/Copaxone) oraz do populacji (stwardnienie rozsiane)

## 2. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

### 2.1. Charakterystyka badań dla porównania NAT vs PLC

Tabela 7.  
Charakterystyka badania AFFIRM

AFFIRM				
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania NAT vs PLC w terapii RRSM				
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
<ol style="list-style-type: none"> <li>18-50 lat</li> <li>Zdiagnozowane RRSM wg kryteriów McDonald</li> <li>Wynik w skali EDSS 0-5</li> <li>Zmiany w badaniu MRI odpowiadające obrazowi SM</li> <li>≥1 rzut choroby w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Postacie SM: PPSM, SPSM, PRSM</li> <li>Rzut w okresie 50 dni przed włączeniem do badania</li> <li>Terapia cyklofosfamidem lub MTX w ciągu roku przed badaniem</li> <li>Terapia IFNB, GA, cyklosporyną, azatiopryną, MTX lub dożylnymi immunoglobulinami w okresie 6 miesięcy przed badaniem</li> <li>Terapia IFNB, GA lub ich kombinacją przez okres dłuższy niż 6 miesięcy</li> </ol>			
Oceniane punkty końcowe				
Po roku:	Po 2 latach:			
<p><b>I-rzędowy PK:</b> Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby</p> <p><b>II-rzędowe PK:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Zmiany w obrazach MRI</li> <li>Odsetek pacjentów bez rzutów choroby</li> </ol>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥1 pkt z wartości wyjściowej ≥1 pkt lub o ≥1,5 pkt. z wartości wyjściowej 0 pkt)</p> <p><b>II-rzędowe PK:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów</li> <li>Zmiany w obrazach MRI</li> <li>Progresja niepełnosprawności mierzona za pomocą MSFC</li> </ol>			
Pozostałe oceniane PK: jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym, bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony), aktywność choroby, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, roczna częstość hospitalizacji				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	NAT	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	627	315	942	ND
Wiek w latach: średnia (SD)	35,6 (8,5)	36,7 (7,8)	36,0 (8,3)	NS (p = 0,056)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	28	33	30	NS (p = 0,144)
Czas trwania choroby: mediana [zakres]	5,0 [0-34]	6,0 [0-33]	5,0 [0-34]	NS (p = 0,511)
Liczba rzutów w ostatnim roku: średnia (SD)	1,53 (0,91)	1,50 (0,77)	1,52 (0,86)	NS (p = 0,640)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,3 (1,2)	2,3 (1,2)	2,3 (1,2)	NS (p = 0,784)
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	2,2 (4,7)	2,0 (4,8)	2,2 (4,7)	NS (p = 0,551)
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0	0	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	NAT 300 mg vs PLC Schemat 2:1, układ równoległy			

<b>AFFIRM</b>	
<b>Interwencje</b>	NAT w dawce 300 mg podawanej w infuzjach dożylnych raz na 4 tyg. PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję
<b>Kointerwencje</b>	Metyloprednizolon w przypadku rzutu (1000 mg/dz. przez 3 do 5 dni)
<b>Okres leczenia</b>	Do 116 tyg
<b>Okres obserwacji</b>	120 tyg (2 lata)
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	<b>Prawidłowa:</b> randomizacja komputerowa metodą blokową z interaktywnym systemem głosowym; stratyfikacja: ośrodek badawczy
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowo
<b>Zaślepienie</b>	Potrójne, prawidłowe
<b>Utrata z badania (%)</b>	<b>NAT:</b> 52/627 (8,3%). <b>PLC:</b> 31/315 (9,8%). przyczyny utraty opisane prawidłowo
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność:</b> ITT. <b>Bezpieczeństwo:</b> mITT – pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Biogen Idec i Eilan Pharmaceuticals

Tabela 8.  
Charakterystyka badania SENTINEL

<b>SENTINEL</b>	
<b>Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w terapii RRSM</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: 18–55 lat</li> <li>2. Zdiagnozowane RRSM wg kryteriów McDonald</li> <li>3. Wynik w skali EDSS 0–5</li> <li>4. Zmiany w obrazie MRI odpowiadające zmianom SM</li> <li>5. Terapia IFNB 1a <math>\geq 12</math> mies. przed włączeniem do badania</li> <li>6. <math>\geq 1</math> rzut SM w okresie 12 mies. poprzedzających badanie</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inne typy SM: PPSM, SPSM lub PRSM</li> <li>2. Rzut w okresie 50 dni przed randomizacją</li> <li>3. Leczenie inną niż IFNB 1a terapią modyfikującą przebieg choroby w okresie 12 miesięcy przed randomizacją</li> </ol>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<b>Po roku:</b>	<b>Po 2 latach:</b>
<b>I-rzędowy PK:</b> Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby	<b>I-rzędowy PK:</b> Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o $\geq 1$ pkt z wartości wyjściowej $\geq 1$ pkt lub o $\geq 1,5$ pkt. z wartości wyjściowej 0 pkt)
<b>II-rzędowe PK:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiany w obrazie MRI</li> <li>2. Odsetek pacjentów bez rzutów choroby</li> </ol>	<b>II-rzędowe PK:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów</li> <li>2. Zmiany w obrazie MRI</li> <li>3. Progresja niepełnosprawności mierzona za pomocą MSFC</li> </ol>
<b>Pozostałe oceniane PK:</b> jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym, bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony), poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, roczna częstość hospitalizacji	
<b>Charakterystyka populacji</b>	

SENTINEL					
Cecha populacji	NAT + IFNB	IFNB+ PLC	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	589	582	1171	ND	
Wiek w latach: średnia (SD)	38,8 (7,7)	39,1 (7,6)	38,9 (7,7)	NS	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	25	28	26	NS	
Czas trwania choroby: mediana [zakres]	7,0 [1–34]	8,0 [1–34]	7,0 [1–34]	IS (p = 0,02)	
Liczba rzutów w ostatnim roku: średnia (SD)	1,44 (0,75)	1,49 (0,72)	1,47 (0,73)	NS	
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,4 (1,1)	2,5 (1,1)	2,4 (1,1)	NS	
Wcześniejsze LMPCh	Rodzaj LMPCh (%)	IFNB (100)	IFNB (100)	IFNB (100)	ND
	Czas leczenia IFNB: średnia (SE)	33,6 (0,7)	35,4 (0,7)	34,5 (0,5)	NS
Ilość zmian wzmożonych Gd: średnia (SD)	0,9 (2,5)	0,9 (1,9)	0,9 (2,2)	NS	
Interwencja i komparator					
Schemat badania	NAT + IFNB vs IFNB + PLC Schemat 1:1, układ równoległy				
Interwencje	NAT w dawce 300 mg podawane w postaci infuzji dożylnych raz na 4 tyg.; IFNB-1a (Avonex®) w dawce 30 µg domięśniowo raz w tyg.; PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję				
Kointerwencje	Metyloprednizolon w przypadku rzutu (1000 mg/dz. przez 3 do 5 dni)				
Okres leczenia	Do 116 tyg.				
Okres obserwacji	120 tyg. (2 lata)				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą permutowanych bloków generowanych komputerowo z interaktywnym systemem głosowym; stratyfikacja: ośrodek badawczy				
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe				
Zaślepienie	Potrójne: prawidłowe				
Utrata z badania (%)	NAT + IFNB: 73/589 (12,4%) vs IFNB + PLC: 95/582 (16,3%); przyczyny utraty opisane prawidłowo				
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority				
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: ITT				
Ocena w skali Jadad	5/5				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)				
Sponsor badania	Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals				

## 2.2. Charakterystyka badań dla porównania IFNB vs PLC

Tabela 9.  
Charakterystyka badania Knobler 1993

Knobler 1993				
Randomizowana pilotażowa próba kliniczna dla porównania IFNB (Betaseron®) vs PLC w terapii RRSM				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: 18–50 lat</li> <li>2. Zdiagnozowane RRSM (czas trwania choroby od 1 do 15 lat)</li> <li>3. ≥2 jasno zdefiniowane rzuty choroby w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania</li> <li>4. Wynik w skali EDSS 0–5.5</li> <li>5. Kobiety płodne w wieku rozrodczym, które wyraziły zgodę na stosowanie antykoncepcji w okresie badania</li> <li>6. Pacjenci w fazie remisji choroby w momencie włączenia do badania</li> </ol>				
Oceniane punkty końcowe				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rzuty SM</li> <li>2. Progresja choroby wg EDSS oraz NRS (<i>Neurological Rating Scale</i>)</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pozostałe oceniane PK: Odsetek pacjentów bez rzutów choroby, bezpieczeństwo (działanie niepożądane), utrata z badania</li> </ol>		
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	IFNB <sup>a</sup>	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	6	7	13	ND
Wiek w latach: średnia	35,4	34,5	34,9	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	67%	29%	46%	NS
Czas trwania choroby w latach: średnia	4,2	7,0	5,7	NS
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat: średnia	4,0	2,3	3,1	NS
Wynik w skali EDSS: średnia	2,7	3,1	2,9	NS
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów) <sup>b</sup>	0	0	0	bd
Ilość zmian wzmożonych Gd	bd	bd	bd	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	IFNB-1b (0,8 MIU vs 4 MIU vs 8 MIU vs 16 MIU) vs PLC Schemat 1:1:1:1:1, układ równoległy			
Interwencje	IFNB-1b (Betaseron®) w dawce 8 MIU podskórnie 3 x w tyg. lub PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję			
Kointerwencje	Metyloprednizolon, ACTH, doustnie prednizon w przypadku rzutu przez maks. 28 dni			
Okres leczenia	6 mies. w fazie ustalania dawki, do 3 lat po przejściu do jednej dawki			
Okres obserwacji	3 lata			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	TAK, brak opisu metody			
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne			
Zaślepienie	Potrójne: prawidłowe			
Utrata z badania (%)	IFNB (8 MIU): 2/6 (30%) vs PLC: 3/7 (43%) przyczyny opisane prawidłowo			

## Knobler 1993

Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT z podziałem na dawki; Bezpieczeństwo: PP bez podziału na dawki
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Triton Biosciences Inc., Berlex Laboratories Inc.

- a. W badaniu porównywano różne dawki IFNB vs PLC, w analizie i charakterystyce uwzględniono wyłącznie pacjentów zrandomizowanych do IFNB w dawce zarejestrowanej.  
b. W momencie rozpoczynania badania nie były dostępne IFNB.

Tabela 10.  
Charakterystyka badania IMPROVE

IMPROVE				
Randomizowana próba kliniczna fazy III dla porównania IFNB vs PLC w terapii RRSM				
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
<ol style="list-style-type: none"> <li>18-60 lat</li> <li>Zdiagnozowane RRSM (wg kryteriów McDonald'a)</li> <li>Wynik w skali EDSS <math>\leq 5,5</math></li> <li><math>\geq 1</math> zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu <math>\leq 6</math> mies. przed włączeniem do badania</li> <li>Wyniki MRI rdzenia kręgowego i/lub mózgu typowe dla SM</li> <li>Czas trwania choroby <math>&gt; 12</math> mies.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Inne choroby o przebiegu podobnym do SM</li> <li>Kompletne poprzeczne zapalenie rdzenia lub dwustronne zapalenie nerwu wzrokowego</li> <li>Stosowanie (obecnie lub w przeszłości) przeciwciał monoklonalnych, MITX, terapii cytotoksycznej lub immunosupresyjnej (z wyjątkiem systemowej terapii sterydowej i ACTH) lub całkowitego naswietlania limfatycznego</li> <li>Wcześniejsza LMPCh w SM</li> <li>Doustna lub systemowa terapia sterydowa lub ACTH <math>\leq 30</math> dni przed włączeniem do badania</li> </ol>			
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK: 1. Liczba unikalnych aktywnych zmian widocznych w MRI po 16 tyg.	II-rzędowe PK: 1. Zmiany w obrazach MRI 2. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane)			
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	IFNB	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	120	60	180	ND
Wiek w latach: średnia (SD)	34,0 (7,8)	35,2 (10,5)	34,4 (8,8)	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	27	30	28	NS
Czas trwania choroby w latach <sup>p</sup>	$> 1$ rok	$> 1$ rok	$> 1$ rok	NS
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku	bd	bd	bd	NS
Wynik w skali EDSS	bd	bd	bd	NS
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0	0	bd
Ilość zmian wzmocnionych Gd	$\geq 1$	$\geq 1$	$\geq 1$	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	I faza: IFNB vs PLC w schemacie 2:1, układ równoległy przez 16 tyg. II faza: IFNB przez 40 tyg.			
Interwencje	IFNB-1a (Rebif®) <sup>a</sup> w dawce 44 $\mu$ g podskórnie 3 x w tyg. lub PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję			
Kointerwencje	Ibuprofen lub acetaminofen profilaktycznie w leczeniu objawów grypopodobnych			



IMPROVE	
Okres leczenia	16 tyg. w fazie RCT, 24 tyg. w fazie jednoramiennej, otwartej
Okres obserwacji	44 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna, brak opisu metody
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne (do 16 tyg.); prawidłowy opis
Utrata z badania	IFNB: 11/120 (9,1%) vs PLC: 4/60 (6,7%); przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Merck Serono SA

a) Rebif New Formulation (produkt pozbawiony odzwierzęcych i odłudzkich czynników osoczopochodnych).

b) Minimalny czas trwania SM zdefiniowany w kryteriach włączenia do badania.

Tabela 11.  
Charakterystyka badania IFNB MS

IFNB MS				
Próba kliniczna dla porównania IFNB vs PLC w terapii RRSM zaprojektowana jako dwa identyczne badania randomizowane				
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: 18–50 lat</li> <li>2. RRSM <math>\geq</math>1 rok</li> <li>3. Wynik w skali EDSS 0–5.5</li> <li>4. <math>\geq</math>2 ostre rzuty choroby w okresie 2 lat przed włączeniem do badania</li> <li>5. Stabilność kliniczna <math>\geq</math>30 dni przed włączeniem do badania</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsze leczenie azatiopryną lub innymi LMPCh</li> <li>2. Leczenie hormonem adrenokortykosteroidowym (ACTH) lub prednizonem w okresie <math>\geq</math>30 dni</li> </ol>			
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowe PK:	II-rzędowe PK:			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Częstość występowania rzutów choroby w ciągu roku</li> <li>2. Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rzuty SM</li> <li>2. Zmiana w skalach EDSS i NRS w porównaniu w wartościach wyjściowych</li> <li>3. Zmiany w obrazach MRI</li> </ol>			
Pozostałe oceniane PK: utrata z badania, bezpieczeństwo (działania niepożądane)				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	IFNB <sup>a</sup>	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	124	123	247	ND
Wiek w latach: średnia (SD)	35,2 (6,68)	36,0 (6,65)	35,6 (6,7)	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	31	28	30	NS
Czas trwania choroby: średnia (SD)	4,7 (4,45)	3,9 (3,33)	4,3 (3,9)	NS
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat: średnia (SD)	3,4 (2,27)	3,6 (1,11)	3,5 (1,8)	NS

IFNB MS				
Wynik w skali EDSS, średnia (SD)	3,0 (1,11)	2,8 (1,11)	2,9 (1,1)	NS
Wcześniejsza LMPCh (% pacjentów)	0	0	0	bd
Ilość zmian wzmoconych Gd	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	IFNB (1,6 MIU vs 8 MIU) <sup>a</sup> vs PLC Schemat 1:1:1, układ równoległy			
Interwencje	IFNB -1b w dawce 8 MIU (Betaseron®) podskórnie raz na 2 dni, PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję			
Kointerwencje	Brak			
Okres leczenia	3–5 lata <sup>b</sup>			
Okres obserwacji	5 lat			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	TAK, brak opisu metody			
Ukrycie kodu alokacji	Brak opisu			
Zaślepienie	Potrójne: metoda prawidłowa			
Utrata z badania (%)	Utrata po 2 latach: IFNB 8 MIU: 24/124 (19,4%) vs PLC: 23/123 (18,7%); przyczyny utraty opisane niejasno			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	ITT			
Ocena w skali Jadad	3/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)			
Sponsor badania	bd			

a) W badaniu oceniano dwie dawki IFNB, w analizie I charakterystyce uwzględniono wyłącznie dawkę zarejestrowaną.  
b) Pacjenci wcześniej zrekrutowani otrzymywali ocenianą interwencję przez dłuższy okres.

Tabela 12.  
Charakterystyka badania MSCRG

MSCRG	
Randomizowana próba kliniczna fazy III dla porównania IFNB vs PLC w terapii RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: 18–55 lat</li> <li>2. RRSM <math>\geq</math>1 rok</li> <li>3. Wynik w skali EDSS 1–3,5</li> <li>4. <math>\geq</math>2 udokumentowane rzuty SM w okresie ostatnich 3 lat</li> <li>5. Brak rzutu <math>\leq</math>2 mies. przed włączeniem do badania</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przewlekłe PPSM lub inne niż SM upośledzenia neurologiczne</li> <li>2. Terapia interferonami, lekami immunosupresyjnymi, hormonem adrenokortykotropowym lub kortykosteroidami <math>\leq</math>2 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>3. Ciąża, karmienie lub laktacja lub brak zgody na stosowanie antykoncepcji</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe	
<b>I-rzędowy PK:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czas do wystąpienia utrwalonej progresji choroby (wzrost wyniku EDSS o <math>\geq</math>1 pkt utrzymujący się <math>\geq</math>6 mies.)</li> </ol>	<b>II-rzędowy PK:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującego się postępu niepełnosprawności</li> <li>2. Liczba rzutów choroby</li> <li>3. Zmiany w obrazie MRI</li> </ol>

MSCRG				
Pozostałe oceniane PK: jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w II-rzędowym punkcie końcowym, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, bezpieczeństwo (działania niepożądane, zgony)				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	IFNB	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	158	143	301	ND
Wiek w latach: średnia (SD)	36,7 (7,2)	36,9 (7,7)	36,8 (7,4)	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	25	28	26	NS
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	6,6 (5,8)	6,4 (5,9)	6,5 (5,8)	NS
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku: średnia (SD)	1,2 (0,6)	1,2 (0,6)	1,2 (0,6)	NS
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,4 (0,8)	2,3 (0,8)	2,4 (0,8)	NS
WcześniejszeLMPCh (% pacjentów)	0	0	0	bd
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD) <sup>a</sup>	3,2 (7,4)	2,3 (4,3)	2,8 (6,1)	NS (p = 0,82)
Interwencja i komparator				
Schemat badania	IFNB vs PLC Schemat 1:1, układ równoległy			
Interwencje	IFNB-1a (Avonex®) w dawce 30 µg domięśniowo raz w tyg. lub PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję			
Kointerwencje	Acetaminofen 650 mg 24 h przed i po iniekcji IFNB-1a, antycholinergiki, antydepresanty, spazmolityki. W przypadku rzutu hormon adrenokortykotropowy i.m. (80 jedn./dz. przez 10 dni) lub metyloprednizolon i.v. (1000 mg/dz. przez 4 dni), a następnie doustnie prednizolon			
Okres leczenia	do 104 tyg			
Okres obserwacji	do 156 tyg			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja z wykorzystaniem metody <i>Lfrain's biased-coin</i>			
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne			
Zaślepienie	Potrójne: nie opisano metody			
Utrata z badania (%)	5/301 (1,7%), Brak prawidłowego opisu przyczyn utraty z badania			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>			
Metoda analizy wyników	ITT (wszyscy pacjenci niezależnie do długości okresu interwencji) oraz mITT w odniesieniu do pacjentów obserwowanych przez pełne 104 tyg.			
Ocena w skali Jadad	3/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)			
Sponsor badania	NIH i NINDS (grant RO1-26321), Biogen Inc.			

a) Dane dla pacjentów z dostępnym wynikiem MRI: IFNB: 141; PLC: 132.

Tabela 13.  
Charakterystyka badania PRISMS

PRISMS					
Randomizowana próba kliniczna fazy III przeprowadzona w celu oceny działania interferonu beta-1a					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Wiek >18 r.ż		1. Terapia interferonami, napromienianiem limfatycznym, cyklofosfamidem, innymi lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi w ostatnich 12 miesiącach			
2. RRSM trwające ≥1 rok					
3. Wynik w skali EDSS 0–5					
4. ≥2 rzuty SM w okresie ostatnich 2 lat					
Oceniane punkty końcowe					
I-rzędowy PK:		II-rzędowe PK:			
1. Liczba rzutów choroby w trakcie trwania badania		1. Czas do wystąpienia I i II rzutu			
		2. Postęp niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥1 pkt utrzymujący się ≥3 mies.) Skala niewydolności ruchowej ( <i>ambulation index</i> )			
		3. Zapotrzebowanie na terapię steroidową i hospitalizacje			
		4. Aktywność choroby w obrazach MRI			
		5. Działania niepożądane			
Pozostałe oceniane PK: rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym; poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, bezpieczeństwo (działania niepożądane, zgony)					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	IFNB (22µg)	IFNB (44µg)	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	189	184	187	560	ND
Wiek w latach: mediana (IQR)	34,8 (29,3–39,8)	35,6 (28,4–41)	34,6 (28,8–40,4)	34,9 (29,1–40,4)	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	33	34	25	31	NS
Czas trwania choroby w latach: mediana (IQR)	5,4 (3,0–11,2)	6,4 (2,9–10,3)	4,3 (2,4–8,4)	5,3 (2,8–10,0)	NS
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat: średnia (SD)	3,0 (1,1)	3,0 (1,1)	3,0 (1,3)	3,0 (1,2)	NS
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,5 (1,2)	2,5 (1,3)	2,4 (1,2)	2,5 (1,2)	NS
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0	0	0	ND
Ilość zmian wzmacnionych Gd	bd	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator					
Schemat badania	IFNB (22 µg vs 44 µg) vs PLC Schemat 1:1:1, układ równoległy				
Interwencje	IF NB-1a (Rebif®) w dawkach 22 µg lub 44 µg s.c. 3 razy w tyg. lub PLC w schemacie imitującym oceniane interwencje				
Kointerwencje	Metyloprednizolon dożylnie 1g przez 3 kolejne dni w rzucie SM, paracetamol profilaktycznie w leczeniu objawów grypopodobnych				
Okres leczenia	2 lata				
Okres obserwacji	2 lata				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą permutowanych bloków, stratyfikacja: ośrodek				
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe				

PRISMS	
Zaślepienie	Potrójne: nie opisano metody
Utrata z badania (%)	IFNB 22 µg: 12/189 (6%); 44 µg: 5/184 (3%) vs PLC: 10/187 (5%); przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Ares Serono International SA

Tabela 14.  
Charakterystyka badania Wroe 2005

Wroe 2005				
Randomizowana próba kliniczna przeprowadzona w celu oceny możliwości zredukowania działań niepożądanych związanych z leczeniem interferonem beta przez zmianę sposobu jego podawania				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek: 18–55 lat		1. Klinicznie istotna niestabilna choroba serca (zaburzenia rytmu serca, niestabilna dusznica bolesna, niewydolność zastoinowa serca)		
2. Zdiagnozowane RRSM od >1 roku		2. Klinicznie istotna dysfunkcja wątroby, nerek lub szpiku kostnego		
3. Wynik w skali EDSS 0–5,5		3. Nietolerancja na ibuprofen, paracetamol, indometacin lub inny NLPZ		
4. ≥2 udokumentowane rzuty SM w okresie 2 lat		4. Poważne depresje lub próby samobójcze		
5. Brak rzutu lub progresji w okresie ≥ 30 dni przed włączeniem do badania		5. Napromienianie limfatyczne, terapia przeciwciałami murynowymi, limfocytami T, interferonami lub cytokinami rekombinantów DNA, terapia immunosupresyjna lub kortykosteroidowa w okresie >6 miesięcy		
6. Brak innych schorzeń upośledzających czynności fizyczne		6. Terapia hormonalna ACTH w okresie ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania		
Oceniane punkty końcowe				
Częstość występowania działań niepożądanych, rzuty SM, utrata z badania				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	IFNB	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	65	33	98	ND
Wiek w latach: średnia [zakres]	35 [19-56]	38 [19-51]	36 [19-56]	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	26	27	26	NS
Czas trwania choroby w latach	bd	bd	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat: średnia [zakres]	2,66 [1-6]	2,47 [1-6]	2,60 [1-6]	NS
Wynik w skali EDSS: średnia	2,92	3,09	2,98	NS
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0	0	ND
Ilość zmian wzmocnionych Gd	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	IFNB -1b vs PLC Schemat 2:1, układ równoległy			

Wroe 2005	
Interwencje	IFNB -1b (Betaseron®) w dawce 8 MIU podskórnie, co drugi dzień lub PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję
Kointerwencje	Kortykosteroidy w przypadku rzutu. Ranitydyna 150 mg w nocy przez 1–14 dni, ibuprofen 400–600 mg 3 x dziennie, paracetamol 500 mg 4 x dziennie w przypadku leczenia objawów grypopodobnych
Okres leczenia	3 mies.
Okres obserwacji	2 lata <sup>a</sup>
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą permutowanych bloków
Ukrycie kodu alokacji	Brak opisu
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu metody
Utrata z badania (%)	IFNB 8 MIU: 3/65 (4,6%) vs PLC: 0/33 (0%); przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Schering AG

a) Okres obserwacji dotyczy fazy *open-label* w którym wszyscy pacjenci otrzymywali IFNB.

### 2.3. Charakterystyka badań dla porównania GA vs PLC

Tabela 15.  
Charakterystyka badania Bornstein 1987

Bornstein 1987	
Randomizowana, jednoośrodkowa pilotażowa próba kliniczna fazy III dla porównania GA z PLC w terapii RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
7. Wiek: 20–35 lat 8. SM o przebiegu remisyjno-rzutowym 9. ≥2 udokumentowane rzuty w ciągu 24 miesięcy poprzedzających badanie 10. Wynik <6 pkt w skali Kurtzkiego (FDSS) 11. Stabilny stan emocjonalny w opinii psychologa 12. Brak wcześniejszej terapii immunosupresyjnej	x
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: 1. Liczba pacjentów wolnych od rzutów	Pozostałe PK: 1. Częstość rzutów 2. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I rz. pkt końcowym 3. Progresja niepełnosprawności wg EDSS (utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali FDSS) 4. Poprawa przebiegu choroby wg EDSS 5. Działania niepożądane

Bornstein 1987

Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	GA	PLC	Łącznie	Różnica między gr	
Liczba pacjentów	25	25	50	ND	
Wiek w latach: średnia	30.0	31.0	30,5	NS	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	44	40	52	NS	
Czas trwania choroby w latach: średnia	4,9	6,1	5,7	NS	
Liczba rzutów choroby w ciągu 2 lat (częstość)	3,8	3,9	3,9	NS	
Wynik w skali EDSS (% pacjentów)	0–2	52	44	48	NS
	3–4	20	28	24	NS
	5–6	28	28	28	NS
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów) <sup>a</sup>	0	0	0	NS	
Ilość zmian wzmocnionych Gd	bd	bd	bd	ND	
Interwencja i komparator					
Schemat badania	GA vs PLC Schemat 1:1, układ równoległy				
Interwencje	GA: podawany podskórnie w dawce 20 mg raz na dobę PLC: w schemacie imitującym oceniana interwencję				
Kointerwencje	Sterydy w momencie wystąpienia rzutu SM				
Okres leczenia	24 mies				
Okres obserwacji	24 mies				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą minimalizacji				
Ukrycie kodu alokacji	bd				
Zaślepienie	Podwójne; nie opisano metody, przy czym przydział do grup znany był asystentowi, który był odpowiedzialny za przygotowanie, oznakowanie i dystrybucję leku				
Utrata z badania (%)	GA + PLC: 7 (14%); nie opisano przyczyn utraty, brak dokładnego podziału na grupy				
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority				
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były dane (mITT) <sup>b</sup>				
Ocena w skali Jadad	3/5				
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Wielka Brytania)				
Sponsor badania	Badanie dofinansowane z grantu (NS-119020) <i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i> oraz z grantu (GCRC RR-50) <i>National Institutes of Health</i>				

a) W momencie przeprowadzania badania IFNB były niedostępne na rynku, inne terapie LMPCh stanowiły kryterium wyłączenia z badania.

b) Do analizy nie włączono wyników 2 pacjentów z grupy PLC, u których stwierdzono ciężkie zaburzenia psychiczne

Tabela 16.  
Charakterystyka badania Comi 2001

Comi 2001				
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania GA z PLC w terapii RRSM				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek: 18–50 lat		1. Wcześniejsze stosowanie GA lub doustnych białek mieliny		
2. SM o przebiegu remisyjno-rzutowym, trwające ≥1 rok (wg kryteriów McDonald)		2. Wcześniejsza iradiacja węzłów chłonnych		
3. ≥1 rzut w ciągu 24 mies. poprzedzających rekrutację		3. Leczenie immunosupresantami lub cytostatykami w poprzednich 2 latach		
4. ≥1 zmiana ulegająca wzmocnieniu w obrazie MRI		4. Leczenie azatiopryną, cyklosporyną, interferonami, deoksypergualiną lub długotrwałe leczenie kortykosteroidami w poprzednich 6 miesiącach		
5. Wynik 0–5 pkt w skali EDSS		5. Terapia lekami eksperymentalnymi w leczeniu SM lub innej jednostki chorobowej		
6. Brak objawów rzutu i leczenia sterydami na 30 dni przed pierwszym MRI		6. Ciężkie ogólnoustrojowe schorzenia lub zaburzenia psychiczne		
		7. Ciąża lub brak akceptacji odpowiedniej metody antykoncepcji		
		8. Nadwrażliwość na Gd		
		9. Przeciwwskazania do obrazowania MRI		
Oceniane punkty końcowe				
			Pozostałe PK:	
	Przedowy PK:	1. Całkowita liczba powiększających się zmian	1. Zmiany w obrazie MRI	
			2. Częstość rzutów SM	
			3. Działania niepożądane	
			4. Ciężkie działania niepożądane	
			5. Utrata z badania	
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	GA	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	119	120	329	ND
Wiek w latach: średnia (SD)	34,1 (7,4)	34,0 (7,5)	34,0 (7,4)	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	bd	bd	bd	NS
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	7,9 (5,5)	8,3 (5,5)	8,1 (5,5)	NS
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat: średnia (SD)	2,8 (1,8)	2,5 (1,4)	2,6 (1,5)	NS
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,3 (1,1)	2,4 (1,1)	2,4 (1,1)	NS
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0	0	NS
Ilość zmian wzmocnionych Gd	bd	bd	bd	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	GA vs PLC Schemat 1:1, układ równoległy			
Interwencje	GA (Copaxone®) podawany podskórnie w dawce 20 mg s.c. OD, PLC stosowane w schemacie imitującym ocenianą interwencję			
Kointerwencje	Podczas rzutów mógł być podawany metyloprednizolon w dawce 1,0 g dożylnie przez 3 dni			
Okres leczenia	9 miesięcy			
Okres obserwacji				
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna, z zastosowaniem systemu komputerowego; stratyfikacja względem ośrodka			



Comi 2001	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne, opis prawidłowy
Utrata z badania	GA: 7 (6%); PLC: 7 (6%); przyczyny opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	ITT: do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów PP: przeprowadzono również analizę zgodną z protokołem badania w celu oceny ryzyka błędu wynikającego z utraty i niekompletnych danych
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Teva Pharmaceutical Ltd.

Tabela 17.  
Charakterystyka badania Johnson 1995

Johnson 1995	
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania GA z PLC w terapii RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: 18–45 lat	1. Wcześniejsze stosowanie GA
2. SM wg kryteriów McDonald'a, o przebiegu remisyjno-rzutowym	2. Wcześniejsza terapia immunosupresyjna (azatiopryna, cyklofosfamidem lub cyklosporyną)
3. ≥2 rzuty w poprzednich 2 latach	3. Przebyta irradycja węzłów chłonnych
4. Pierwszy rzut choroby co najmniej rok przed randomizacją	4. Cięża lub karmienie piersią
5. Stan stabilny neurologicznie	5. Cukrzyca typu 2
6. Brak terapii kortykosteroidami ≥30 dni przed rekrutacją	6. Nosicielstwo HIV lub HTLV-I
7. Wynik 0–5 pkt w skali EDSS	7. Objawy boreliozy
	8. Konieczność stosowania kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych podczas badania

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:	Pozostałe PK:
1. Częstość rzutów choroby	1. Czas do pierwszego rzutu
	2. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym
	3. Progresa niepełnosprawności wg EDSS (utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS)
	4. Zmiana wyniku EDSS
	5. Zmiana wyniku w skali wydolności ruchowej
	6. Zmiany w obrazie MRI
	7. Działania niepożądane
	8. Utrata z badania

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	GA	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	125	126	351	ND
Wiek w latach: średnia (SD)	34,6 (6,0)	34,3 (6,5)	34,4 (6,2)	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	29,6	23,8	26,7	NS
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	7,3 (4,9)	6,6 (5,1)	6,9 (5,0)	NS
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat: średnia (SD)	2,9 (1,3)	2,9 (1,1)	2,9 (1,2)	NS
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,8 (1,2)	2,4 (1,3)	2,6 (1,3)	NS

Johnson 1995				
Wczesniejsze LMPCh (% pacjentów) <sup>a</sup>	0	0	0	ND
Ilość zmian wzmożonych Gd	bd	bd	bd	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	GA (Copaxone) vs PLC Schemat 1:1, układ równoległy			
Interwencje	GA podawany podskórnie w dawce 20 mg s.c. OD			
Kointerwencje	Sterydy w momencie wystąpienia rzutu SM			
Okres leczenia	24 miesiące			
Okres obserwacji				
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna; brak opisu metody			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe			
Zaślepienie	Podwójne; brak opisu metody			
Utrata z badania	GA: 19 (15%); PLC: 17 (14%); brak jasnego opisu przyczyn utraty			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	ITT, do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów			
Ocena w skali Jadad	2/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)			
Sponsor badania	Teva Pharmaceutical Ltd.			

a) W momencie rozpoczynania badania IFNB były niedostępne na rynku, stosowanie innych terapii LMPCh stanowiło kryterium wykluczenia z badania.

## 2.4. Charakterystyka badań dla porównania IFNB vs GA

Tabela 18.  
Charakterystyka badania BEYOND

BEYOND	
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania IFNB-1b z GA w terapii RISM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: 18–55 lat</li> <li>2. Brak wcześniejszej terapii w leczeniu SM</li> <li>3. SM wg kryteriów McDonald'a, o przebiegu remisyjno-rzutowym</li> <li>4. <math>\geq 1</math> rzut w roku poprzedzającym rekrutację</li> <li>5. Wynik 0–5 pkt w skali EDSS</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objawy wskazujące na inną chorobę niż SM lub SM o przebiegu postępującym</li> <li>2. Stwierdzone w wywiadzie: ciężka depresja, nadużywanie alkoholu lub leków, próby samobójcze lub myśli samobójcze</li> <li>3. Choroby współistniejące: choroba serca, poważna, aktywna choroba wątroby lub nerek, dysfunkcje szpiku kostnego, niepoddająca się kontroli epilepsja lub gammaglobinopatia</li> <li>4. Nietolerancja lub przeciwwskazania do terapii ocenianymi interwencjami</li> <li>5. Przeciwwskazania do obrazowania MRI</li> <li>6. Brak możliwości aplikowania leku przez pacjenta lub jego opiekuna</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe	

**BEYOND**

**I-rzędowy PK:**

1. Częstość rzutów choroby
2. Czas do pierwszego rzutu
3. Liczba pacjentów wolnych od rzutu choroby przez 2 lata

**Pozostałe PK:**

1. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym
2. Zmiana wyniku EDSS
3. Zmiany w obrazie MRI
4. Liczba hospitalizacji z powodu SM
5. Liczba cykli sterydów z powodu SM
6. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane)
7. Utrata z badania

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	IFNB-1b <sup>a</sup>	GA	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	897	448	1345	ND
Wiek w latach: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	35.8 [28-43]	35.2 [27-43]	35.6	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	30	32	31	NS
Czas trwania choroby w latach: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	5.3 [1-7]	5.1 [1-7]	5.2	NS
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	1.6 [1-2]	1.6 [1-2]	1.6	NS
Wynik w skali EDSS: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	2,35 [1,5-3]	2,28 [1,5-3]	2,30	NS
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0	0	ND
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	2,3 [0-2]	1,8 [0-2]	2,1	NS

**Interwencja i komparator**

Schemat badania	IFNB-1b (Betaferon) vs GA Schemat 2:2:1 <sup>a</sup> , układ równoległy
Interwencje	IFNB-1b podawany podskórnie w dawce 250 µg FOD; GA podawany podskórnie w dawce 20 mg s.c. OD
Kointerwencje	W grupie IFNB: ibuprofen lub acetaminofen przez pierwsze 28 miesięcy w celu łagodzenia objawów grypopodobnych
Okres leczenia	24 miesiące
Okres obserwacji	do 3,5 roku

**Metodyka**

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna metodą blokową z zastosowaniem systemu SAS, stratyfikacja względem regionu
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak <sup>b</sup> ; zaślepienia ocena wyników
Utrata z badania	IFNB: 104 (12%); GA: 71 (16%); przyczyny opisane prawidłowo

BEYOND	
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-equivalency
Metoda analizy wyników	mITT; do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Bayer HealthCare Pharmaceuticals

- a) W badaniu oceniano dwie różne dawki IFNB; do analizy włączono wyniki z ramienia w dawce zarejestrowanej.  
 b) Zaślepieniu poddano wielkość otrzymywanej dawki IFN, natomiast rodzaj otrzymywanej interwencji (IFN lub GA) nie podlegał zaślepieniu.

Tabela 19.  
Charakterystyka badania Calabrese 2012

Calabrese 2012				
Randomizowana, jednoośrodkowa pilotażowa próba kliniczna fazy IV dla porównania IFNB-1a w terapii RRSM				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek: 18–55 lat		1. Wcześniejsza terapia immunosupresyjna		
2. SM wg McDonald/Polmana o przebiegu remisyjno-rzutowym		2. Przerwanie terapii LMPCh w trakcie $\leq 3$ mies. poprzedzających rekrutację		
3. Pacjenci wcześniej leczeni oraz nieleczeni w przebiegu choroby				
4. Wynik w skali EDSS 0–5,0				
Oceniane punkty końcowe				
Przedowy PK:		Pozostałe PK:		
1. Liczba nowych zmian zapalnych w obrębie kory mózgowej		1. Inne zmiany w obrazie MRI		
		2. Częstość rzutów choroby		
		3. Zmiana wyniku w skali EDSS		
		4. Działania niepożądane		
		5. Utrata z badania		
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	IFNB-1a <sup>a</sup>	GA	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	93	48	141	ND
Wiek w latach średnia (SD)	35,3 (9,3)	38,9 (10,2)	36,5 (9,7)	NS
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	31,2	27,1	29,1	NS
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	5,5 (5,0)	5,5 (6,1)	5,5 (5,4)	NS
Roczna częstość rzutów: średnia (SD)	1,2 (0,6)	1,3 (0,7)	1,2 (0,6)	NS
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	1,9 (0,9)	2,1 (1,1)	2,0 (1,0)	NS
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0	0	NS
Ilość zmian wzmocnionych Gd	bd	bd	bd	ND
Interwencja i komparator				
Schemat badania	IFNB-1a (Rebif lub Avonex) vs GA Schemat 1:1:1 <sup>b</sup> , układ równoległy			
Interwencje	IFNB podawany podskórnie w dawce 44 $\mu$ g 3x tyg. (Rebif) lub podawany domięśniowo w dawce 30 $\mu$ g OW (Avonex); GA podawany podskórnie w dawce 20 mg OD			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	2 lata			
Okres obserwacji				

<b>Calabrese 2012</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	Prawidłowa: randomizacja centralna wygenerowana komputerowo
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowo
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Utrata z badania (%)</b>	IFNB: 17 (31%) vs GA: 7 (13%); przyczyny utraty opisano niejasno
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-equivalency</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli 2-letni okres obserwacji
<b>Ocena w skali Jadad</b>	2/5
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe (Włochy)
<b>Sponsor badania</b>	Merck Serono

a) W badaniu zrandomizowano 165 pacjentów, przy czym 2-letni okres interwencji ukończyło 141 pacjentów i tylko dla nich przedstawiono charakterystykę wyjściową populacji

b) W badaniu wyróżniono 3 odrębne grupy, w których pacjentów przypisano do terapii IFNB-1a w podaniu domięśniowym, IFNB w podaniu podskórnym lub do ramienia z GA; dane z grup leczonych IFNB przedstawiono jako średnią ważoną

Tabela 20.  
Charakterystyka badania REGARD

REGARD				
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania IFNB-1a w terapii RRSM				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek: 18–60 lat	2. SM wg McDonald'a o przebiegu remisyjno-rzutowym	1. SM o przebiegu postępującym	2. Leczenie sterydami lub hormonami adrenokortykotropowymi w ciągu ostatnich 4 tygodni	3. Całkowite naświetlenie węzłów chłonnych
3. Brak wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg (IFNB, GA)	4. $\geq 1$ udokumentowany rzuty w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie	4. Terapia cytokinami lub leczenie antycytokinowe lub plazmafereza w ciągu ostatnich 3 miesięcy	5. Terapia immunoglobulinami dożylnymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy	
5. Wynik w skali EDSS 0–5,5	6. Stabilny stan kliniczny lub poprawa neurologiczna na 4 tygodnie przed randomizacją			
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK:		Pozostałe PK:		
1. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby w czasie 96 tygodni		1. Zmiany w obrazie MRI	2. Progresa niepełnosprawności wg EDSS	3. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane)
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	IFNB-1a	GA	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	386	378	764	ND
Wiek w latach średnia (SD)	36,7 (9,8)	36,8 (9,5)	36,7 (9,6)	NS
Odsetek mężczyzn	31	28	29,5	NS
Czas trwania choroby w latach	5,93 (6,25)	6,55 (7,10)	6,2 (6,7)	NS
Liczba rzutów choroby w ciągu 2 lat (% pacjentów)	1	40	29	34
	2	37	47	42
	3	18	18	18
	$\geq 4$	6	6	6
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,35 (1,28)	2,33 (1,31)	2,3 (1,3)	NS
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0	0	ND
Ilość zmian wzmożonych Gd: średnia (SD) <sup>a</sup>	1,47 (4,95)	1,65 (4,70)	1,6 (4,8)	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	IFNB-1a (Rebif) vs GA Schemat 1:1, układ równoległy			
Interwencje	IFNB: podawany podskórnie w dawce 44 $\mu$ g TIW; GA: podawany podskórnie w dawce 20 mg OD			
Kointerwencje	Sterydy (metyloprednizolon) w przypadku rzutów, w dawce 1 g przez 3 dni, jeżeli lekarz uzna za konieczne			
Okres leczenia	96 tygodni			
Okres obserwacji	96 tygodni			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna wygenerowana komputerowo; stratyfikacja względem ośrodka badawczego			

<b>REGARD</b>	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	<b>Brak</b> ; zaślepiena ocena wyników
<b>Utrata z badania (%)</b>	<b>IFNB: 85 (22%); GA: 54 (14%);</b> przyczyny utraty opisane prawidłowo
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-equivalency</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność:</b> w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT) oraz w odniesieniu do pacjentów leczonych zgodnie z protokołem badania (PP); <b>Bezpieczeństwo:</b> w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik obserwacji (MIT)
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	EMD Serono & Pfizer

a) Dla mniejszych liczebności pacjentów (IFNB = 377, PLC = 370).

b)  $p = 0,057$  dla całkowitej liczby rzutów, dla porównania odsetków pacjentów z tylko 1 rzutem i  $\geq 2$  rzutami wartość  $p$  wynosi 0.002.

## 2.5. Charakterystyka badań dla porównania FNG vs PLC

Tabela 21.  
Charakterystyka badania FREEDOMS

FREEDOMS					
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania FNG vs PLC w terapii RISM					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Wiek: 18–55 lat		1. Rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed rozpoczęciem badania.			
2. SM wg kryteriów McDonald'a, o przebiegu rzutowo-remisyjnym.		2. Aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca			
3. $\geq 1$ udokumentowany rzut na rok przed rekrutacją lub $\geq 2$ udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach		3. Immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie			
4. Wynik 0–5,5 pkt w skali EDSS		4. Inna, istotnie kliniczna choroba systemowa			
Oceniane punkty końcowe					
I-rzędowy PK:		Pozostałe PK:			
1. Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 1 roku		1. Czas do progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach			
		2. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu			
		3. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym			
		4. Progresja choroby wg EDSS			
		5. Zmiana wyniku EDSS oraz MSFC			
		6. Zmiany w obrazie MRI			
		7. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony)			
		8. Utrata z badania			
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	FNG <sup>a</sup>	PLC	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	425	418	843	ND	
Wiek w latach średnia (SD)	36,6 (8,8)	37,2 (8,6)	36,9 (8,7)	NS	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	30,4	28,7	29,6	NS	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	8,0 (6,6)	8,1 (6,4)	8,0 (6,5)	NS	
Liczba rzutów średnia (SD)	W ciągu ostatniego roku	1,5 (0,8)	1,4 (0,7)	1,5 (0,8)	NS
	W ciągu ostatnich 2 lat	2,1 (1,1)	2,2 (1,2)	2,1 (1,1)	NS
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,3 (1,3)	2,5 (1,3)	2,4 (1,3)	NS	
Wcześniejsza terapia LMPCh (% pacjentów)	42,6	40,4	41,5	NS	
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	1,6 (5,6)	1,3 (2,9)	1,5 (4,5)	NS	
Interwencja i komparator					
Schemat badania	FNG 1,5 mg vs FNG 0,5 mg vs PLC Schemat 1:1:1, układ równoległy <sup>a</sup>				
Interwencje	FNG: doustnie w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, PLC: w schemacie imitującym ocenianą interwencję				
Kointerwencje	Standardowa dawka kortykosteroidów w razie wystąpienia rzutu, bez możliwości dostosowania dawki <sup>b</sup>				
Okres leczenia	24 miesiące				
Okres obserwacji	24 miesiące				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				



FREEDOMS	
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna metodą blokową, ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Potrójnie, <b>prawidłowe</b>
Utrata z badania (%)	FNG: 56 (13%); PLC: 86 (21%); przyczyny utraty opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Equivalence
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Novartis Pharma

a) W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawki zarejestrowanej FNG 0,5 mg z PLC  
 b) Dane z przeglądu FDA

## 2.6. Charakterystyka badań dla porównania FNG vs IFNB

Tabela 22.  
 Charakterystyka badania TRANSFORMS

TRANSFORMS	
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania FNG vs IFNB-1a w terapii RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: 18–55 lat</li> <li>2. SM wg kryteriów McDonald'a o przebiegu rzutowo-remisyjnym</li> <li>3. ≥1 udokumentowany rzut na rok przed włączeniem do badania lub ≥2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach</li> <li>4. Wynik 0–5,5 pkt w skali EDSS</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed włączeniem do badania</li> <li>2. Aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca</li> <li>3. Immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie</li> <li>4. Inna, istotnie kliniczna choroba systemowa</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe	
<p><b>I-rzędowy PK:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 1 roku</li> </ol>	<p><b>Pozostałe PK:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności</li> <li>2. Jakość życia</li> <li>3. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym</li> <li>4. Progresja choroby wg EDSS</li> <li>5. Zmiana wyniku EDSS i MSFC</li> <li>6. Zmiany w obrazie MRI</li> <li>7. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony)</li> <li>8. Utrata z badania</li> </ol>

<b>TRANSFORMS</b>					
<b>Charakterystyka populacji</b>					
Cecha populacji	FNG <sup>a</sup>	IFNB-1a	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	431	435	866	ND	
Wiek w latach: średnia (SD)	36,7 (8,8)	36,0 (8,3)	36,3 (8,6)	NS	
Odsetek mężczyzn	34,6	32,2	33,4	NS	
Czas trwania choroby w latach	7,5 (6,2)	7,4 (6,3)	7,4 (6,2)	NS	
Liczba rzutów średnia (SD)	W ciągu ostatniego roku	1,5 (1,2)	1,5 (0,8)	1,5 (1,0)	NS
	W ciągu ostatnich 2 lat	2,3 (2,2)	2,3 (1,2)	2,3 (1,8)	NS
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,24 (1,33)	2,19 (1,26)	2,2 (1,3)	NS	
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	Łącznie	55,2	56,3	55,8	NS
	IFNB	50,8	47,6	49,2	NS
	GA	13,2	15,4	14,3	NS
	NAT	0,9	0,2	0,6	NS
Ilość zmian wzmożonych Gd: średnia (SD)	0,98 (2,81)	1,06 (2,80)	1,0 (2,8)	NS	
<b>Interwencja i komparator</b>					
Schemat badania	FNG1,25 vs FNG 0,5 vs IFNB-1a (Avonex) <sup>a</sup> Schemat 1:1, układ równoległy				
Interwencje	FNG: doustnie w dawce 0,5 mg raz na dobę; IFN-1a: domięśniowo w dawce 30 µg raz na tydzień				
Kointerwencje	Standardowa dawka kortykosteroidów w razie wystąpienia rzutu, bez możliwości dostosowania dawki				
Okres leczenia	12 miesięcy				
Okres obserwacji	12 miesięcy				
<b>Metodyka</b>					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna metodą blokową z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, stratyfikacja względem ośrodka badawczego				
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe				
Zaślepienie	Potrójne; prawidłowe				
Utrata z badania (%)	FNG: 33 (7,7%); IFNB: 49 (11,3%); przyczyny opisane prawidłowo				
Testowana hipoteza wyjściowa	Equivalence				
Metoda analizy wyników	mITT: do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (skuteczność i bezpieczeństwo)				
Ocena w skali Jadad	5/5				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)				
Sponsor badania	Novartis Pharma				

a: W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawki zarejestrowanej FNG 0,5 mg z PLC.

### 3. WYNIKI PORÓWNIANIA NAT VS PLC

Szczegółowe wyniki porównania NAT vs PLC w odniesieniu do skuteczności przedstawiono w dokumencie głównym. Poniżej zaprezentowano wyniki analizy w podgrupach analizy wrażliwości w odniesieniu do ocenianych w przeglądzie punktów końcowych, a także szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa.

#### 3.1. AFFIRM

##### 3.1.1. Skuteczność

Tabela 23.  
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutu SM

Kategoria	Podgrupa	NAT (N)	PLC (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] <sup>b</sup>	p	Porównanie podgrup <sup>c</sup>
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>a</sup>	1	368	180	0,39 [0,28; 0,53]	<0,001	p = 0,261
	2	197	102	0,34 [0,24; 0,48]	<0,001	
	≥ 3	56	27	0,20 [0,10; 0,42]	<0,001	
Wyjściowy wynik EDSS	<3,5	548	278	0,31 [0,24; 0,40]	<0,001	p = 0,091
	>3,5	79	37	0,49 [0,31; 0,78]	0,003	
Wyjściowa liczba zmian T2-zależnych	<9	29	15	0,57 [0,15; 2,11]	0,400	p = 0,421
	≥9	598	300	0,33 [0,26; 0,42]	<0,001	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	308	172	0,40 [0,29; 0,55]	<0,001	p = 0,128
	≥1	319	143	0,28 [0,21; 0,39]	<0,001	
Płeć	K	449	211	0,32 [0,25; 0,42]	<0,001	p = 0,515
	M	178	104	0,38 [0,25; 0,59]	<0,001	
Wiek	<40	399	188	0,28 [0,21; 0,38]	<0,001	p = 0,041
	≥40	228	127	0,45 [0,32; 0,63]	<0,001	

a) W ciągu roku przed skriningiem.  
b) Wyniki analizy statystycznej, przeprowadzonej w badaniu Hutchinson 2009.  
c) Obliczenia własne.

Tabela 24.  
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji SM

Kategoria	Podgrupa	NAT (N)	PLC (N)	HR [95% CI] <sup>b</sup>	p	Porównanie podgrup <sup>c</sup>
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>a</sup>	1	368	180	0,59 [0,40; 0,86]	0,006	p = 0,345
	2	197	102	0,65 [0,39; 1,08]	0,096	

Kategoria	Podgrupa	NAT (N)	PLC (N)	HR [95% CI] <sup>b</sup>	p	Porównanie podgrup <sup>c</sup>
Wyjściowy wynik EDSS	≥ 3	56	27	<b>0,29 [0,11; 0,77]</b>	0,012	p = 0,597
	≤ 3,5	548	278	<b>0,55 [0,41; 0,76]</b>	<0,001	
	> 3,5	79	37	0,69 [0,32; 1,50]	0,349	
Liczba zmian T2-zależnych	< 9	29	15	1,31 [0,26; 6,66]	0,742	p = 0,313
	≥ 9	598	300	<b>0,56 [0,42; 0,75]</b>	<0,001	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	308	172	<b>0,66 [0,45; 0,97]</b>	0,033	p = 0,290
	≥ 1	319	143	<b>0,48 [0,31; 0,75]</b>	0,001	
Płeć	K	449	211	<b>0,54 [0,38; 0,75]</b>	<0,001	p = 0,476
	M	178	104	0,68 [0,40; 1,17]	0,166	
Wiek	< 40	399	188	<b>0,42 [0,28; 0,62]</b>	<0,001	p = 0,020
	≥ 40	228	127	0,84 [0,55; 1,30]	0,440	

a) W ciągu roku przed skryningiem.

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Hutchinson 2009.

c) Obliczenia własne.

Tabela 25.

Analiza wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utrwalonej poprawy przebiegu SM wg EDSS

Definicja poprawy	Czas utrzymywania się poprawy [tyg.]	Prawdopodobieństwo poprawy <sup>a</sup> (%)		HR [95% CI] <sup>b</sup>	p	Porównanie podgrup <sup>d</sup>
		NAT (N = 417)	PLC (N = 203)			
Spadek EDSS o ≥ 1,5 pkt <sup>c</sup>	12	13,3	7,4	<b>1,91 [1,06; 3,45]</b>	0,030	p = 0,256
	24	10,6	2,1	<b>5,37 [1,93; 14,97]</b>	0,001	
	36	8,6	2,1	<b>4,34 [1,54; 12,20]</b>	0,005	
	48	7,1	2,1	<b>3,59 [1,26; 10,21]</b>	0,017	
Spadek EDSS o ≥ 2,0 pkt <sup>c</sup>	12	8,4	3,3	<b>2,80 [1,17; 6,66]</b>	0,020	p = 0,256
	24	5,4	1,6	<b>3,53 [1,06; 11,81]</b>	0,040	
	36	3,9	1,0	3,91 [0,90; 16,99]	0,069	
	48	3,2	0,5	6,36 [0,83; 48,59]	0,075	

a) Estymacja z krzywej Kaplan-Meiera.

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Phillips 2011.

c) Względem wartości początkowej EDSS ≥ 2,0.

d) Obliczenia własne.

Tabela 26.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów progresji SM

Kategoria	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Wzrost EDSS $\geq 2$	18/574 (3%)	31/282 (11%)	0,26 [0,14; 0,48]	-0,08 [-0,12; 0,04]	13 [9; 26]	bd	W
Z EDSS $\leq 3$ do $\geq 4$	25/500 (5%)	32/245 (13%)	0,35 [0,20; 0,61]	0,08 [-0,13; 0,03]	13 [8; 30]	<0,0001	W
Z EDSS $\leq 5$ do $\geq 6$	13/625 (2%)	19/313 (6%)	0,33 [0,16; 0,67]	-0,04 [-0,07; -0,01]	26 [15; 60]	0,0018	W

Tabela 27

Analiza w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI po 2 latach

Kategoria	Podgrupa	Nb vs NK	Zmiany wzmocnione Gd <sup>a</sup>			Zmiany T2-zależne <sup>a</sup>			Zmiany T1-zależne <sup>a</sup>		
			NAT	PLC	p (IS/NS) <sup>b</sup>	NAT	PLC	p (IS/NS) <sup>b</sup>	NAT	PLC	p (IS/NS) <sup>b</sup>
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>c</sup>	1	368 vs 180	0,0 (0,1)	0,8 (2,4)	<0,001 (IS)	1,3 (3,8)	10,0 (13,0)	<0,001 (IS)	0,7 (1,5)	4,7 (7,5)	<0,001 (IS)
	2	197 vs 102	0,2 (0,9)	1,3 (3,1)	<0,001 (IS)	2,1 (4,6)	12,1 (16,6)	<0,001 (IS)	1,4 (3,3)	4,3 (6,7)	<0,001 (IS)
	≥ 3	56 vs 27	0,6 (4,3)	3,4 (10,0)	0,042 (IS)	5,6 (27,9)	14,6 (26,6)	<0,001 (IS)	2,1 (8,1)	5,5 (10,3)	<0,001 (IS)
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	79 vs 37	0,5 (3,6)	0,8 (1,8)	0,005 (IS)	2,5 (9,3)	7,9 (12,1)	<0,001 (IS)	1,5 (3,9)	2,6 (3,3)	0,006 (IS)
	≤3,5	548 vs 278	0,1 (0,5)	1,2 (4,1)	<0,001 (IS)	1,8 (9,2)	11,4 (16,1)	<0,001 (IS)	1,0 (3,1)	4,9 (7,6)	<0,001 (IS)
Liczba zmian T2-zależnych	<9	29 vs 15	0,1 (0,2)	0,0 (0,1)	0,951 (NS)	0,2 (0,9)	2,6 (2,8)	<0,001 (IS)	0,3 (0,5)	1,5 (2,0)	0,010 (IS)
	≥9	598 vs 300	0,1 (1,4)	1,3 (3,9)	<0,001 (IS)	2,0 (9,4)	11,4 (16,0)	<0,001 (IS)	1,1 (3,3)	4,8 (7,4)	<0,001 (IS)
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	308 vs 172	0,0 (0,1)	0,4 (1,1)	<0,001 (IS)	0,9 (2,0)	5,8 (8,3)	<0,001 (IS)	0,6 (1,2)	2,4 (3,4)	<0,001 (IS)
	≥1	319 vs 143	0,2 (1,9)	2,1 (5,5)	<0,001 (IS)	2,8 (12,7)	17,3 (19,8)	<0,001 (IS)	1,5 (4,3)	7,3 (9,5)	<0,001 (IS)
Płeć	K	449 vs 211	0,1 (1,6)	1,3 (4,4)	<0,001 (IS)	2,0 (10,7)	11,4 (16,5)	<0,001 (IS)	1,1 (3,7)	4,6 (7,6)	<0,001 (IS)
	M	178 vs 104	0,1 (0,6)	0,9 (2,6)	<0,001 (IS)	1,6 (3,4)	10,1 (14,2)	<0,001 (IS)	0,9 (1,8)	4,6 (6,6)	<0,001 (IS)
Wiek	<40	399 vs 188	0,1 (0,6)	1,1 (3,0)	<0,001 (IS)	1,7 (4,6)	12,2 (17,2)	<0,001 (IS)	1,1 (2,5)	4,9 (7,6)	<0,001 (IS)
	≥40	228 vs 127	0,2 (2,2)	1,3 (4,9)	<0,001 (IS)	2,2 (14,1)	9,2 (13,2)	<0,001 (IS)	1,0 (4,2)	4,2 (6,7)	<0,001 (IS)

a) Zmiany wyrażone jako średnia (SD).

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania Miller 2007.

c) W ciągu roku przed skriningiem.

### 3.1.2. Bezpieczeństwo

Tabela 28.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>Angina</b>							
24	44/627 (7%)	16/312 (5%)	1,40 [0,77; 2,52]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	0,291	Ś
<b>Brak miesiączki</b>							
24	9/449 (3%)	2/211 (1%)	2,14 [0,46; 9,98]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	0,405	Ś
<b>Ból głowy</b>							
24	238/627 (38%)	103/312 (33%)	1,24 [0,93; 1,65]	0,05 [-0,02; 0,11]	NS	0,137	Ś
<b>Ból stawów</b>							
24	119/627 (19%)	44/312 (14%)	1,43 [0,98; 2,08]	0,05 [-0,00; 0,10]	NS	0,106	Ś
<b>Depresja</b>							
24	119/627 (19%)	50/312 (16%)	1,23 [0,85; 1,76]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	0,197	Ś
<b>Dreszcze</b>							
24	19/627 (3%)	3/312 (1%)	3,22 [0,95; 10,96]	0,02 [0,00; 0,04]	48 [26; 290]	0,080	W
<b>Drżenie</b>							
24	19/627 (3%)	9/312 (3%)	1,05 [0,47; 2,35]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	0,566	Ś
<b>Grypa</b>							
24	107/627 (17%)	50/312 (16%)	1,08 [0,75; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	bd	Ś
<b>Infekcje ogółem</b>							
24	495/627 (79%)	246/312 (79%)	1,01 [0,72; 1,40]	0,001 [-0,05; 0,06]	NS	0,32	Ś
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych</b>							
24	107/627 (17%)	50/312 (16%)	1,08 [0,75; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	0,644	Ś
<b>Infekcja dróg moczowych</b>							
24	125/627 (20%)	53/312 (17%)	1,22 [0,85; 1,73]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	0,257	Ś
<b>Infekcja dróg moczowych inaczej niezdiagnozowana</b>							
24	82/627 (13%)	37/312 (12%)	1,12 [0,74; 1,69]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS	bd	Ś
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych inaczej niezdiagnozowana</b>							
24	82/627 (13%)	34/312 (11%)	1,23 [0,80; 1,88]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS	bd	Ś
<b>Infekcyjny nieżyt żołądka i jelit</b>							
24	69/627 (11%)	28/312 (9%)	1,25 [0,79; 1,99]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,328	Ś
<b>Infekcje pochwy</b>							
24	45/449 (10%)	13/211 (6%)	1,70 [0,89; 3,22]	0,04 [-0,004; 0,08]	NS	0,133	Ś
<b>Infekcje skórne</b>							
24	44/627 (7%)	12/312 (4%)	1,89 [0,98; 3,63]	0,03 [0,00; 0,06]	31 [16; 404]	0,053	W
<b>Krwawienie miejscowe</b>							

CI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
24	19/627 (3%)	6/312 (2%)	1,59 [0,63; 4,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	0,386	Ś
<b>Nieregularna lub bolesna miesiaczka</b>							
24	31/449 (7%)	8/211 (4%)	1,88 [0,85; 4,17]	0,03 [-0,004; 0,06]	NS	0,102	Ś
<b>Omdlenia</b>							
24	19/627 (3%)	9/312 (3%)	1,05 [0,47; 2,35]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	0,895	Ś
<b>Parcie na mocz</b>							
24	56/627 (9%)	22/312 (7%)	1,29 [0,77; 2,16]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	0,365	Ś
<b>Reakcje alergiczne</b>							
24	56/627 (9%)	12/312 (4%)	<b>2,45 [1,29; 4,64]</b>	0,05 [0,02; 0,08]	19 [12; 50]	0,012	<b>W</b>
<b>Reakcje uogólnione po podaniu leku</b>							
24	148/627 (24%)	55/312 (18%)	<b>1,44 [1,02; 2,04]</b>	0,06 [0,01; 0,11]	16 [8; 167]	0,04	<b>W</b>
<b>Reakcje uogólnione po podaniu leku: ból głowy</b>							
24	31/627 (5%)	9/312 (3%)	1,75 [0,82; 3,73]	0,02 [-0,00; 0,05]	NS	bd	Ś
<b>Świąd</b>							
24	25/627 (4%)	6/312 (2%)	2,12 [0,86; 5,22]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	0,090	Ś
<b>Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej</b>							
24	31/627 (5%)	9/312 (3%)	1,75 [0,82; 3,73]	0,02 [-0,00; 0,05]	NS	0,169	Ś
<b>Uczucie dyskomfortu w okolicach brzucha</b>							
24	69/627 (11%)	31/312 (10%)	1,12 [0,72; 1,75]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	0,561	Ś
<b>Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych</b>							
24	82/627 (13%)	47/312 (15%)	0,85 [0,58; 1,25]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	bd	Ś
<b>Wysypka</b>							
24	69/627 (11%)	28/312 (9%)	1,25 [0,79; 1,99]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,301	Ś
<b>Zaburzenia czynności wątroby</b>							
24	31/627 (5%)	12/312 (4%)	1,30 [0,66; 2,57]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	0,406	Ś
<b>Zapalenie gardła</b>							
24	75/627 (12%)	31/312 (10%)	1,23 [0,79; 1,92]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd	Ś
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>							
24	201/627 (32%)	103/312 (33%)	0,96 [0,72; 1,28]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	bd	Ś
<b>Zawroty głowy</b>							
24	38/627 (6%)	16/312 (5%)	1,19 [0,65; 2,18]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	0,779	Ś
<b>Zmęczenie</b>							
24	169/627 (27%)	66/312 (21%)	1,38 [0,99; 1,90]	0,06 [0,00; 0,12]	17 [8; 1106]	0,048	<b>W</b>

a: Dowolne zdarzenie nieplanowane, które wystąpiło w ciągu 2 godz. od podania leku.



Tabela 29.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia<sup>1</sup>

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>Depresja</b>							
24	2/627 (0.3%)	1/312 (0.3%)	1.00 [0.09; 11.02]	0.00 [-0.01; 0.01]	NS	0.80	S
<b>Drgawki - inaczej niezdiagnozowane</b>							
24	>1%	0%	Bd	bd	bd	0.99	N
<b>Dysplazja szyjki macicy</b>							
24	1/449 (0.9%)	0/211 (0%)	1.41 [0.06; 34.87]	0.002 [-0.006; 0.01]	NS	0.20	S
<b>Infekcje</b>							
24	20/627 (3.2%)	8/312 (2.6%)	1.25 [0.55; 2.88]	0.01 [-0.02; 0.03]	NS	0.40	N
<b>Infekcje układu moczowego</b>							
24	4/627 (0.6%)	1/312 (0.3%)	2.00 [0.22; 17.94]	0.00 [-0.01; 0.01]	NS	0.48	S
<b>Kamica żółciowa</b>							
24	5/627 (0.8%)	1/312 (0.3%)	2.50 [0.29; 21.49]	0.00 [-0.00; 0.01]	NS	0.44	S
<b>Konieczność rehabilitacji</b>							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0.99	N
<b>Myśli lub próby samobójcze</b>							
24	3/627 (0.5%)	1/312 (0.3%)	1.50 [0.15; 14.43]	0.00 [-0.01; 0.01]	NS	0.73	S
<b>Nowotwór</b>							
24	5/627 (0.8%)	1/312 (0.3%)	2.50 [0.29; 21.49]	0.005 [-0.005; 0.01]	NS	0.54	S
<b>Oparzenie termiczne</b>							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0.20	N
<b>Reakcje alergiczne</b>							
24	8/627 (1.3%)	1/312 (0.3%)	4.02 [0.50; 32.28]	0.01 [-0.00; 0.02]	NS	0.19	S
<b>Reakcje anafilaktyczne</b>							
24	3/627 (0.9%)	0/312 (0%)	3.50 [0.18; 68.02]	0.00 [-0.01; 0.01]	NS	0.41	S
<b>Reakcje nadwrażliwości</b>							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0.20	N
<b>Rak piersi - inaczej niezdiagnozowany</b>							
24	3/627 (0.5%)	0/312 (0%)	3.50 [0.18; 68.02]	0.01 [0.003; 0.01]	NS	0.20	S
<b>Upadek</b>							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0.99	N
<b>Uraz głowy</b>							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0.99	N
<b>Zapalenie błony śluzowej żołądka - inaczej niezdiagnozowane</b>							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0.20	N
<b>Zapalenie płuc</b>							

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
24	4/627 (0,6%)	0/312 (0%)	4,51 [0,24; 84,05]	0,01 [-0,00; 0,01]	NS	0,31	Ś
<b>Zatrucie alkoholem</b>							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0,99	N

a. Raportowane jeżeli wystąpiły u ≥ 2 pacjentów w grupie NAT

Tabela 30. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zdarzeń kardiologicznych

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>Przyspieszony puls</b> (>120 uderzeń serca w ciągu 1 min. i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o >10 uderzeń/min.)							
24	14/627 (2,2%)	6/312 (1,9%)	1,16[0,44; 3,06]	0,00[-0,02; 0,02]	NS	0,21	Ś
<b>Spowolniony puls</b> (<50 uderzeń serca w ciągu 1 min. i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o >10 uderzeń/min.)							
24	1/627 (0,2%)	2/312 (0,6%)	0,25[0,02; 2,74]	-0,00[-0,01; 0,00]	NS	0,26	Ś
<b>Wzrost ciśnienia skurczowego krwi</b> (>180 mmHg i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o >10 mmHg)							
24	37/627 (5,9%)	23/312 (7,4%)	0,79[0,46; 1,35]	-0,01[-0,05; 0,02]	NS	0,39	Ś
<b>Spadek ciśnienia skurczowego krwi</b> (<90 mmHg i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o >10 mmHg)							
24	1/627 (0,2%)	3/312 (1,0%)	0,16[0,02; 1,59]	-0,01[-0,02; 0,00]	NS	0,12	Ś
<b>Wzrost ciśnienia rozkurczowego krwi</b> (>105 mmHg i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o >10 mmHg)							
24	36/627 (5,7%)	17/312 (5,4%)	1,06[0,58; 1,91]	0,00[-0,03; 0,03]	NS	0,85	Ś
<b>Spadek ciśnienia rozkurczowego krwi</b> (<50 mmHg i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o >10 mmHg)							
24	7/627 (1,1%)	9/312 (2,9%)	0,38[0,14; 1,03]	-0,02[-0,04; 0,00]	NS	0,06	Ś

## 3.2. SENTINEL

### 3.2.1. Skuteczność

Tabela 31. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutu SM

Kategoria	Podgrupa	NAT +IFNB (N)	IFNB +PLC (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] <sup>a</sup>	p	Porównanie podgrup <sup>c</sup>
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>b</sup>	1	390	357	0,47 [0,38; 0,58]	<0,001	p = 0,861
	2	153	174	0,44 [0,33; 0,60]	<0,001	
	≥ 3	44	50	0,41 [0,25; 0,68]	<0,001	
Wyjściowy wynik EDSS	≤3,5	508	491	0,44 [0,37; 0,52]	<0,001	p = 0,503
	>3,5	81	91	0,51 [0,34; 0,76]	<0,001	

Kategoria	Podgrupa	NAT +IFNB (N)	IFNB +PLC (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] <sup>a</sup>	p	Porównanie podgrup <sup>c</sup>
Wyjściowa liczba zmian T2-zależnych	<9	67	52	0,94 [0,56; 1,57]	0,802	p = 0,003
	≥9	522	530	0,41 [0,35; 0,49]	<0,001	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	397	377	0,57 [0,47; 0,70]	<0,001	p = 0,0004
	≥1	192	205	0,30 [0,23; 0,40]	<0,001	
Płeć	K	442	420	0,48 [0,40; 0,57]	<0,001	p = 0,147
	M	147	162	0,36 [0,26; 0,51]	<0,001	
Wiek	<40	304	295	0,36 [0,29; 0,45]	<0,001	p = 0,004
	≥40	285	287	0,58 [0,46; 0,73]	<0,001	

a) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania Hutchinson 2009.

b) W ciągu roku przed skriningiem

c) Obliczenia własne.

Tabela 32.

Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji SM

Kategoria	Podgrupa	NAT +IFNB (N)	IFNB +PLC (N)	HR [95% CI] <sup>a</sup>	p	Porównanie podgrup <sup>b</sup>
Liczba rzutów SM w wywiadzie	1	390	357	0,81 [0,60; 1,08]	0,163	p = 0,688
	2	153	174	0,74 [0,47; 1,15]	0,173	
	≥ 3	44	50	0,55 [0,23; 1,29]	0,163	
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	508	491	0,78 [0,61; 1,01]	0,059	p = 0,559
	≤3,5	81	91	0,64 [0,35; 1,18]	0,182	
Liczba zmian T2-zależnych	<9	67	52	1,70 [0,69; 4,18]	0,241	p = 0,071
	≥9	522	530	0,72 [0,56; 0,92]	0,003	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	397	377	0,90 [0,67; 1,20]	0,464	p = 0,087
	≥1	192	205	0,59 [0,40; 0,87]	0,007	
Płeć	K	442	420	0,73 [0,55; 0,97]	0,028	p = 0,419
	M	147	162	0,90 [0,59; 1,37]	0,627	
Wiek	<40	304	295	0,70 [0,51; 0,97]	0,035	p = 0,448
	≥40	285	287	0,84 [0,60; 1,18]	0,316	

a) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania Hutchinson 2009.

b) Obliczenia własne.

Tabela 33.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów progresji SM

Kategoria	NAT +IFNB n (%)	IFNB + PLC n (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
z EDSS ≤3 do ≥4	28/459 (6%)	34/428 (8%)	0,75 [0,45; 1,26]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	0,187	S
z EDSS ≤5 do ≥6	18/588 (3%)	29/579 (5%)	0,60 [0,33; 1,09]	-0,02 [-0,04; 0,00]	NS	0,162	S

Tabela 34

Analiza w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI po 2 latach

Kategoria	Podgrupa	Nb vs Nk	Liczba zmiany wzmocnionych Gd <sup>a</sup>			Liczba zmiany T2-zależnych <sup>a</sup>			Liczba zmian T1-zależnych <sup>a</sup>		
			NAT +IFNB	IFNB +PLC	p (IS/NS) <sup>b</sup>	NAT +IFNB	IFNB +PLC	p (IS/NS) <sup>b</sup>	NAT +IFNB	IFNB +PLC	p (IS/NS) <sup>b</sup>
Liczba rzutów SM w wywiadzie	1	390 vs 357	0,1 (0,7)	0,7 (2,9)	≤0,001 (IS)	0,9 (2,3)	4,6 (7,1)	≤0,001 (IS)	2,2 (3,4)	3,4 (5,2)	≤0,001 (IS)
	2	53 vs 174	0,1 (0,4)	1,1 (3,8)	≤0,001 (IS)	0,9 (1,8)	6,4 (9,9)	≤0,001 (IS)	2,3 (3,6)	5,6 (9,8)	≤0,001 (IS)
	≥3	44 vs 50	0,0 (0,1)	1,6 (3,1)	bd (NS)	1,0 (1,4)	7,7 (12,8)	≤0,001 (IS)	3,4 (5,2)	3,9 (6,5)	bd (NS)
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	81 vs 91	0,0 (0,1)	1,2 (3,4)	≤0,001 (IS)	0,9 (1,4)	4,8 (9,0)	≤0,001 (IS)	3,3 (4,5)	3,4 (6,0)	bd (NS)
	≤3,5	508 vs 491	0,1 (0,6)	0,9 (3,2)	≤0,001 (IS)	0,9 (2,2)	5,5 (8,6)	≤0,001 (IS)	2,2 (3,5)	4,2 (7,2)	≤0,001 (IS)
Liczba zmian T2-zależnych	<9	67 vs 52	0,0 (0,1)	0,0 (0,2)	bd (NS)	0,1 (0,5)	0,7 (1,5)	≤0,01 (IS)	0,4 (0,8)	0,6 (1,1)	bd (NS)
	≥9	522 vs 530	0,1 (0,6)	1,0 (3,4)	≤0,001 (IS)	1,0 (2,2)	5,9 (9,0)	≤0,001 (IS)	2,6 (3,8)	4,4 (7,3)	≤0,001 (IS)
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	397 vs 377	0,1 (0,7)	0,4 (1,3)	≤0,001 (IS)	0,7 (2,0)	3,0 (4,9)	≤0,001 (IS)	1,7 (2,6)	2,8 (4,4)	≤0,001 (IS)
	≥1	192 vs 205	0,1 (0,4)	2,0 (5,0)	≤0,001 (IS)	1,3 (2,3)	9,8 (11,8)	≤0,001 (IS)	3,7 (4,9)	6,5 (9,9)	≤0,005 (IS)
Płeć	K	442 vs 420	0,1 (0,7)	0,9 (3,5)	≤0,001 (IS)	0,9 (2,2)	5,2 (8,7)	≤0,001 (IS)	4,0 (7,2)	4,0 (7,2)	bd (NS)
	M	147 vs 162	0,1 (0,3)	0,9 (2,4)	≤0,001 (IS)	0,9 (1,8)	5,8 (8,6)	≤0,001 (IS)	3,1 (4,9)	4,4 (6,5)	≤0,005 (IS)
Wiek	<40	304 vs 295	0,1 (0,8)	1,5 (4,3)	≤0,001 (IS)	1,0 (2,4)	7,5 (10,5)	≤0,001 (IS)	2,6 (4,0)	4,9 (8,3)	≤0,001 (IS)
	≥40	285 vs 287	0,1 (0,3)	0,4 (1,1)	≤0,001 (IS)	0,8 (1,8)	3,2 (5,5)	≤0,001 (IS)	2,1 (3,2)	3,2 (5,4)	≤0,001 (IS)

a) Zmiany wyrażone jako średnia (SD).

b) Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania Radue 2010

c) W ciągu roku przed skrinigiem

### 3.2.2. Bezpieczeństwo

Tabela 35.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia

OI [mies.]	NAT +IFNB n/N (%)	IFNB +PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>Alergia sezonowa</b>							
24	35/589 (6%)	23/582 (4%)	1,54 [0,90; 2,63]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	NS	§
<b>Bezsennać</b>							
24	106/589 (18%)	99/582 (17%)	1,07 [0,79; 1,45]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	NS	§
<b>Biegunka inaczej niezdiagnozowana</b>							
24	112/589 (19%)	99/582 (16%)	1,15 [0,85; 1,54]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	NS	§
<b>Ból brzucha inaczej niezdiagnozowany</b>							
24	35/589 (6%)	29/582 (5%)	1,20 [0,73; 2,00]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	NS	§
<b>Ból głowy</b>							
24	271/589 (46%)	256/582 (44%)	1,09 [0,86; 1,37]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS	NS	§
<b>Ból mięśni</b>							
24	77/589 (13%)	58/582 (10%)	1,36 [0,95; 1,95]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	NS	§
<b>Ból w ramionach i nogach</b>							
24	130/589 (22%)	122/582 (21%)	1,07 [0,81; 1,41]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	NS	§
<b>Ból zatok</b>							
24	29/589 (5%)	17/582 (3%)	1,72 [0,94; 3,17]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	NS	§
<b>Depresja</b>							
24	124/589 (21%)	105/582 (18%)	1,21 [0,91; 1,62]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	NS	§
<b>Drżenia</b>							
24	29/589 (5%)	17/582 (3%)	1,72 [0,94; 3,17]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	NS	§
<b>Grypa</b>							
24	100/589 (17%)	87/582 (15%)	1,16 [0,85; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	NS	§
<b>Infekcje ogółem</b>							
24	489/589 (83%)	471/582 (81%)	1,15 [0,86; 1,55]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,95	§
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych inaczej niezdiagnozowane</b>							
24	100/589 (17%)	105/582 (18%)	0,93 [0,69; 1,26]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd	§
<b>Infekcja dróg moczowych inaczej niezdiagnozowana</b>							
24	106/589 (18%)	92/582 (19%)	1,17 [0,86; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd	§
<b>Kaszel</b>							
24	65/589 (11%)	52/582 (9%)	1,26 [0,86; 1,86]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	NS	§
<b>Kurcze mięśni</b>							
24	35/589 (6%)	29/582 (5%)	1,20 [0,73; 2,00]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	NS	§

CI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>Niepokój</b>							
24	71/589 (12%)	47/582 (8%)	1,56 [1,06; 2,30]	0,04 [0,01; 0,07]	25 [13; 184]	≤0,01	W
<b>Nudności</b>							
24	100/589 (17%)	87/582 (15%)	1,16 [0,85; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	NS	Ś
<b>Objawy grypopodobne</b>							
24	118/589 (20%)	111/582 (19%)	1,06 [0,80; 1,42]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	NS	Ś
<b>Obrzęk obwodowy</b>							
24	29/589 (5%)	6/582 (1%)	4,97 [2,05; 12,07]	0,04 [0,02; 0,06]	25 [17; 51]	≤0,001	W
<b>Przekrwienie zatok</b>							
24	35/589 (6%)	17/582 (3%)	2,10 [1,16; 3,79]	0,03 [0,01; 0,05]	33 [18; 148]	≤0,01	W
<b>Reakcje nadwrażliwości</b>							
24	11/589 (2%)	2/582 (<1%)	5,52 [1,22; 25,01]	0,02 [0,003; 0,03]	65 [36; 301]	bd	W
<b>Reakcje uogólnione po podaniu leku</b>							
24	141/589 (24%)	116/582 (20%)	1,26 [0,96; 1,67]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS	0,11	Ś
<b>Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych inaczej niezdiagnozowane</b>							
24	47/589 (8%)	41/582 (7%)	1,14 [0,74; 1,77]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	NS	Ś
<b>Wymioty inaczej niezdiagnozowane</b>							
24	41/589 (7%)	29/582 (5%)	1,43 [0,87; 2,33]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	NS	Ś
<b>Zapalenie gardła</b>							
24	41/589 (7%)	23/582 (4%)	1,82 [1,08; 3,07]	0,03 [0,00; 0,06]	33 [17; 241]	≤0,05	W
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>							
24	230/589 (39%)	204/582 (35%)	1,19 [0,94; 1,51]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	NS	Ś
<b>Zapalenie zatok inaczej niezdiagnozowane</b>							
24	106/589 (18%)	87/582 (15%)	1,25 [0,92; 1,70]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	NS	Ś

a) Dowlone zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w ciągu 2 godz. od podania leku

Tabela 36.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia<sup>a</sup>

CI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	PLC + IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>Depresja</b>							
24	2/601 (0,3%)	1/595 (0,2%)	1,98 [0,18; 21,93]	0,00[-0,00; 0,01]	NS	0,58	
<b>Infekcje ogółem</b>							
24	16/589 (2,7%)	17/582 (2,9%)	0,93 [0,46; 1,85]	0,002 [-0,02; 0,02]	NS	0,36	
<b>Infekcje układu moczowego - inaczej niezdiagnozowane</b>							
24	2/601 (0,3%)	1/595 (0,2%)	1,98 [0,18; 21,93]	0,00[-0,00; 0,01]	NS	0,58	
<b>Kamica żółciowa</b>							

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	PLC + IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
24	11/601 (1.8%)	7/595 (1.2%)	1,57 [0,60; 4,07]	0,01 [-0,00; 0,02]	NS	0,36	
<b>Nowotwór</b>							
24	3/601 (0,5%)	5/595 (0,8%)	0,59 [0,14; 2,49]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	0,54	
<b>Myśli lub próby samobójcze</b>							
24	0/601 (0%)	1/595 (0,2%)	0,33 [0,01; 8,10]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	0,47	
<b>Reakcje alergiczne</b>							
24	2/601 (0,3%)	3/595 (0,5%)	0,66 [0,11; 3,96]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	0,65	
<b>Reakcje anafilaktyczne</b>							
24	1/601 (0,2%)	1/595 (0,2%)	0,99 [0,06; 15,86]	-0,00 [-0,00; 0,00]	NS	0,99	
<b>Zapalenie płuc</b>							
24	1/601 (0,2%)	1/595 (0,2%)	0,99 [0,06; 15,86]	-0,00 [-0,00; 0,00]	NS	0,99	

a) Raportowane jeżeli wystąpiły u  $\geq 2$  pacjentów w grupie NAT + IFNB.

Tabela 37.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zdarzeń kardiologicznych

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	PLC + IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>Przyspieszony puls</b> ( $>120$ uderzeń serca w ciągu 1 min. i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o $>10$ uderzeń/min.)							
24	12/589 (2,0%)	22/582 (3,8%)	0,53 [0,26; 1,08]	-0,02 [-0,04; 0,00]	NS	0,08	
<b>Spowolniony puls</b> ( $<50$ uderzeń serca w ciągu 1 min. i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o $>10$ uderzeń/min.)							
24	2/589 (0,3%)	4/582 (0,7%)	0,49 [0,09; 2,70]	-0,00 [-0,01; 0,00]	NS	0,41	
<b>Wzrost ciśnienia skurczowego krwi</b> ( $>180$ mmHg i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o $>10$ mmHg)							
24	49/589 (8,3%)	37/582 (6,4%)	1,34 [0,86; 2,08]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	0,20	
<b>Spadek ciśnienia skurczowego krwi</b> ( $<90$ mmHg i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o $>10$ mmHg)							
24	4/589 (0,7%)	1/582 (0,2%)	3,97 [0,44; 35,65]	0,01 [-0,00; 0,01]	NS	0,22	
<b>Wzrost ciśnienia rozkurczowego krwi</b> ( $>105$ mmHg i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o $>10$ mmHg)							
24	28/589 (4,8%)	26/582 (4,5%)	1,07 [0,62; 1,84]	0,003 [-0,02; 0,03]	NS	0,85	
<b>Spadek ciśnienia rozkurczowego krwi</b> ( $<50$ mmHg i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o $>10$ mmHg)							
24	13/589 (2,2%)	13/582 (2,2%)	0,99 [0,45; 2,15]	-0,00 [-0,02; 0,02]	NS	0,98	

## 4. WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH DLA KOMPparatorÓW

### 4.1. Wyniki porównania IFNB vs PLC

#### 4.1.1. Rzuty choroby

Tabela 38.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Roczna częstość rzutów ogółem									
Knobler 1993	6	6	0,90 (1,09)	7	1,80 (1,50)	-0,90 [-2,31; 0,51]	bd	ND	N
IFNB MS	12	124	0,96 (bd)	123	1,44 (bd)	-0,48 [-0,77; -0,19]	<0,001	ND	W
PRISMS	12	373	0,96 (bd)	187	1,50 (bd)	bd	bd	ND	ND
IFNB MS	24	115	0,84 (bd)	112	1,27(bd)	-0,43 [-0,65; -0,21]	0,0001	ND	W
MSCRG	24	158	0,67 (bd)	143	0,82 (bd)	-0,15 [-0,29; -0,01]	0,04	ND	W
MSCRG <sup>a</sup>	24	85	0,61 (bd)	87	0,90 (bd)	-0,29 [-0,47; -0,11]	0,002	ND	Ś
IFNB MS	36	124	0,84 (bd)	123	1,21 (bd)	-0,37 [-0,57; -0,17]	0,0004	ND	W
IFNB MS	60	bd	0,78 (bd)	bd	1,12 (bd)	-0,34 [bd]	0,0006	ND	ND
Metaanaliza	6-12	130	1,0 (bd)	130	1,5 (bd)	-0,50 [-0,78; -0,22]	bd	p = 0,5678; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
Metaanaliza	24	273	0,7 (bd)	255	1,0 (bd)	-0,28 [-0,55; -0,004]	bd	p = 0,0345; I <sup>2</sup> = 78%	W



Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Metaanaliza	6-36	661	0,8 (bd)	461	1,1 (bd)	-0,23 [-0,34; -0,11]	bd	p = 0,1455; I <sup>2</sup> = 48%	W
<b>Średnia liczba rzutów na pacjenta</b>									
IMPROVE	4	120	0,14 (0,39)	60	0,33 (0,58)	-0,19 [-0,35; -0,03]	0,010	ND	W
PRISMS	24	373	1,80 (bd)	187	2,56 (bd)	-0,76 [-1,29; -0,23]	<0,005	ND	W
Metaanaliza	4-24	493	bd	247	bd	-0,42 [-0,96; 0,13]	bd	p = 0,0440; I <sup>2</sup> = 75%	Ś

a) Wyniki dotyczące pacjentów, którzy ukończyli 104 tyg. badania.

Tabela 39.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
<b>Pacjenci wolni od rzutów SM</b>									
Wroe 2005	3	59/65 (91%)	24/33 (72%)	3,69 [1,18; 11,49]	0,18 [0,01; 0,35]	6 [3; 78]	bd	ND	W
Knobler 1993	6	4/6 (66%)	3/7 (43%)	2,67 [0,28; 25,64]	0,24 [-0,29; 0,76]	NS	bd	ND	N
PRISMS	12	153/373 (41%)	41/187 (22%)	2,48 [1,65; 3,71]	0,19 [0,11; 0,27]	6 [4; 9]	bd	ND	W
IFNB MS <sup>ad</sup>	12	58/124 (47%)	36/123 (29%)	2,12 [1,26; 3,59]	0,18 [0,06; 0,29]	6 [4; 18]	bd	ND	W
IFNB MS	24	36/115 (31%)	18/112 (16%)	2,38 [1,25; 4,51]	0,15 [0,04; 0,26]	7 [4; 23]	0,007	ND	Ś
MSCRG <sup>c</sup>	24	32/85 (38%)	23/87 (26%)	1,68 [0,88; 3,21]	0,11 [-0,03; 0,25]	NS	bd	ND	N
IFNB MS	36	27/124 (22%)	17/123 (14%)	1,74 [0,89; 3,38]	0,08 [-0,02; 0,17]	NS	0,097	ND	W
PRISMS	24	110/373 (29%)	30/187 (16%)	2,19 [1,40; 3,43]	0,13 [0,06; 0,26]	8 [5; 16]	bd	ND	W
Metaanaliza	3-36	232/653 (36%)	97/437 (22%)	2,05 [1,51; 2,78]	0,12 [0,07; 0,17]	9 [6; 14]	bd	p = 0,7797; I <sup>2</sup> = 0%	W

Badanie	Oi [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
Metaanaliza	3-6	63/71 (89%)	27/40 (68%)	3,44 [1,25; 9,52]	0,19 [0,03; 0,35]	6 [3; 38]	bd	p = 0,8019; I <sup>2</sup> = 0%	W
Metaanaliza	12	211/497 (42%)	77/310 (25%)	2,34 [1,70; 3,23]	0,19 [0,12; 0,25]	6 [4; 9]	bd	p = 0,6488; I <sup>2</sup> = 0%	W
Metaanaliza	24	176/573 (31%)	71/386 (18%)	2,10 [1,53; 2,89]	0,13 [0,00; 0,19]	8 [6; 13]	bd	p = 0,7279; I <sup>2</sup> = 0%	W
Pacjenci z 1 rzutem									
MSCRG <sup>c</sup>	24	26/85 (31%)	26/87 (30%)	1,03 [0,54; 1,98]	0,01 [-0,13; 0,14]	NS	bd	ND	Ś
Pacjenci z 2 rzutami									
MSCRG <sup>c</sup>	24	15/85 (18%)	10/87 (11%)	1,65 [0,70; 3,91]	0,06 [-0,04; 0,17]	NS	bd	ND	Ś
Pacjenci z ≥3 rzutami									
MSCRG <sup>c</sup>	24	12/85 (14%)	28/87 (32%)	0,35 [0,16; 0,74]	-0,18 [-0,30; -0,06]	5 [4; 18]	bd	ND	N
PRISMS	24	105/373 (28%)	84/187 (45%)	0,48 [0,33; 0,69]	-0,17 [-0,25; -0,08]	6 [4; 13]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	117/458 (26%)	112/274 (41%)	0,45 [0,32; 0,62]	-0,17 [-0,24; -0,10]	6 [5; 10]	bd	p = 44621; I <sup>2</sup> = 0%	W
Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów									
PRISMS	24	151/373 (40%)	105/187 (56%)	0,53 [0,37; 0,76]	-0,16 [-0,24; -0,07]	7 [5; 15]	bd	ND	Ś

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

b) Dane z wykresu

c) Wyniki dotyczące pacjentów, którzy ukończyli 104 tyg. badania

#### 4.1.2. Przebieg choroby wg EDSS

Tabela 40.  
Definicje utrwalonej progresji niepełnosprawności ocenianych w badaniach dotyczących porównania IFNB z PLC

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Utrwalona progresja SM	IFNB MS	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwająca 24 tyg. (6 mies.)
	MSCRG	
	PRISMS	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwająca ≥12 tyg. (≥3 mies.)

Tabela 41.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p	TH	G
<b>Utrwalona progresja SM wg EDSS</b>										
PRISMS	≥12 tyg.	12	67/373 (18%)	54/187 (29%)	0.54 [0.36; 0.81]	-0.11 [-0.18; -0.03]	10 [6; 30]	bd	ND	W
PRISMS	≥12 tyg.	24	108/373 (29%)	69/187 (37%)	0.70 [0.48; 1.01]	-0.08 [-0.16; 0.004]	NS	0.049	ND	Ś
MSCRG <sup>a</sup>	≥24 tyg.	12	20/158 (13%)	31/143 (22%)	0.52 [0.28; 0.97]	-0.09 [-0.18; -0.01]	12 [6; 198]	bd	ND	Ś
MSCRG <sup>b</sup>	≥24 tyg.	12	11/85 (12.9%)	19/87 (21.8%)	0.53 [0.24; 1.20]	-0.09 [-0.20; 0.02]	NS	bd	ND	N
MSCRG <sup>a</sup>	≥24 tyg.	24	35/158 (22%)	50/143 (35%)	0.53 [0.32; 0.88]	-0.13 [-0.23; -0.03]	8 [5; 38]	0.02	ND	W
MSCRG <sup>b</sup>	≥24 tyg.	24	18/85 (21%)	29/87 (33%)	0.54 [0.27; 1.07]	-0.12 [-0.25; 0.01]	NS	bd	ND	Ś
IFNB MS	≥24 tyg.	36	25/124 (20%)	34/123 (28%)	0.66 [0.37; 1.19]	-0.07 [-0.18; 0.03]	NS	bd	ND	Ś
IFNB MS	≥24 tyg.	60	43/122 (35%)	56/122 (46%)	0.64 [0.38; 1.07]	-0.11 [-0.23; 0.02]	NS	0.096	ND	Ś
Metaanaliza	≥24 tyg.	24-36	43/209 (21%)	63/210 (30%)	0.60 [0.39; 0.95]	-0.09 [-0.18; -0.01]	11 [6; 88]	bd	p <sup>2</sup> = 0.6534; I <sup>2</sup> = 0%	W

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p	TH	G
<b>Utrwalona poprawa przebiegu SM</b>										
PRISMS	≥12 tyg.	24	75/373 (20%)	32/187 (17%)	1,22 [0,77; 1,93]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS	0,36	ND	S
MSCRG <sup>b</sup>	≥24 tyg.	24	24/55 (44%)	14/56 (25%)	2,32 [1,04; 5,29]	0,19 [-0,01; 0,36]	6 [3-77]	bd	ND	S
<b>Choroba stabilna lub poprawa SM</b>										
MSCRG <sup>b</sup>	x	24	37/55 (67%)	28/56 (50%)	2,06 [0,95; 4,44]	0,17 [-0,01; 0,35]	NS	bd	ND	N

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

b) Wyniki dotyczące pacjentów, którzy ukończyli 104 tyg. badania.

Tabela 42.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]				
<b>Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS</b>										
MSCRG <sup>a</sup>	24	55	0,2 (1,04)	56	0,61 (1,35)	-0,41 [-0,86; 0,04]	bd	ND	W	
PRISMS	24	373	0,04 (1,10)	187	0,30 (1,10)	-0,26 [-0,45; -0,07]	0,013	ND	W	
Metaanaliza	24	428	0,1 (1,1)	243	0,4 (1,2)	-0,28 [-0,46; -0,11]	bd	p = 0,1841, I <sup>2</sup> = 43%	W	

a) Wyniki dotyczące pacjentów, którzy ukończyli 104 tyg. badania.

Tabela 43.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach)

Badanie	Kategoria	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
<b>Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS</b>										
PRISMS <sup>a</sup>	EDSS ≤3,5	24	bd	0,21 (1,13)	bd	0,37 (1,18)	-0,16 [bd]	bd	ND	ND
PRISMS <sup>b</sup>	EDSS ≤3,5	24	bd	0,12 (1,27)	bd	0,37 (1,18)	-0,25 [bd]	bd	ND	ND
PRISMS <sup>a</sup>	EDSS >3,5	24	bd	0,69 (1,30)	bd	1,14 (1,59)	-0,45 [bd]	bd	ND	ND
PRISMS <sup>b</sup>	EDSS >3,5	24	bd	0,38 (1,15)	bd	1,14 (1,59)	-0,76 [bd]	bd	ND	ND

a) Wyniki dla IFNB w dawce 6 MIU.  
b) Wyniki dla IFNB w dawce 12 MIU.

#### 4.1.3. Zmiany w obrazie MRI

Tabela 44.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd</b>									
IMPROVE	4	73/120 (61%)	12/60 (20%)	6,21 [2,99; 12,91]	0,41 [0,27; 0,54]	3 [2; 4]	bd	ND	W
MSCRG <sup>a</sup>	12	94/134 (70%)	71/123 (58%)	1,72 [1,03; 2,88]	0,12 [0,01; 0,24]	9 [5; 133]	bd	ND	W
MSCRG <sup>b</sup>	24	59/83 (71%)	47/82 (57%)	1,83 [0,96; 3,49]	0,14 [0,01; 0,28]	NS	bd	ND	S
Metaanaliza	4-24	132/203 (65%)	59/142 (42%)	3,33 [1,00; 11,04]	0,27 [0,01; 0,54]	4 [2; 125]	bd	p = 0,0140; I <sup>2</sup> = 83%	W
<b>Brak nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych w obrazie MRI</b>									
IMPROVE	4	93/120 (78%)	30/60 (50%)	3,44 [1,77; 6,68]	0,28 [0,13; 0,42]	4 [3; 8]	bd	ND	S

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
IFNB MS	60	39/111 (35%)	18/115 (16%)	2,92 [1,54; 5,52]	0,19 [0,08; 0,31]	NS	bd	ND	W
Metaanaliza	4-60	132/231(57%)	48/175 (27%)	3,15 [1,99; 4,99]	0,23 [0,14; 0,32]	5 [4; 8]	bd	p = 0,7239; I <sup>2</sup> = 0%	W

a) Dane dla pacjentów z dostępnymi wynikami MRI.

Tabela 45.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
<b>Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd na pacjenta</b>									
MSCRG <sup>a</sup>	12	134	1,04 (3,24)	123	1,59 (3,44)	-0,55 [-1,37; 0,27]	0,02	ND	S
MSCRG <sup>a</sup>	24	83	0,80 (2,00)	82	1,65 (4,35)	-0,85 [-1,89; 0,19]	0,05	ND	S
<b>Liczba nowych i powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych</b>									
PRISMS	12	373	2,90 (bd)	187	7,60 (bd)	bd	bd	ND	ND
PRISMS	24	373	5,50 (bd)	187	12,80 (bd)	bd	bd	ND	ND
MSCRG <sup>a</sup>	24	78	3,20 (3,60)	80	4,80 (4,40)	-1,60 [-2,85; -0,35]	0,002	ND	W
IFNB MS	60	111	3,08 (4,42)	115	6,44 (9,44)	-3,36 [-5,27; -1,45]	0,001	ND	W
Metaanaliza	24-60	189	3,1 (4,1)	195	5,8 (7,8)	-2,13 [-3,18; -1,08]	bd	p = 0,1311; I <sup>2</sup> = 56%	W
<b>Liczba nowych zmian T2-zależnych widocznych w obrazach MRI</b>									
PRISMS	12	358	1,87 (bd)	177	5,45 (bd)	bd	bd	ND	ND
MSCRG <sup>a</sup>	24	78	2,0 (2,2)	80	3,2 (3,2)	-1,20 [-2,05; -0,35]	0,006	ND	S
PRISMS	24	336	3,59 (bd)	166	8,84 (bd)	bd	bd	ND	ND

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
<b>Liczba powiększających się zmian T2 zależnych widocznych w obrazie MRI</b>									
MSCRG <sup>a</sup>	24	78	1,2 (1,9)	80	1,6 (1,8)	-0,40 [-0,98; 0,18]	0,024	ND	W
<b>Liczba nowych zmian T1-zależnych widocznych bez kontrastu w obrazie MRI</b>									
IMPROVE	4	120	0,82 (1,16)	60	1,35 (1,56)	-0,53 [-0,98; -0,08]	bd	ND	W

a) Dane dla pacjentów z dostępnymi wynikami MRI.

Tabela 46.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do zmiany objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
<b>Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2 zależnych [mm<sup>3</sup>]</b>									
IMPROVE	4	120	110 (1760,00)	60	1110,00 (2260,00)	-1000,00 [-1652,82; -347,18]	bd	ND	W
<b>Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1 zależnych [mm<sup>3</sup>]</b>									
IMPROVE	4	120	-80,00 (640,00)	60	230,00 (690,00)	-310,00 [-518,79; -101,21]	bd	ND	S

#### 4.1.4. Jakość życia

Tabela 47.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do jakości życia w podgrupie pacjentów o niskiej jakości życia (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Srednia (SD)	N	Srednia (SD)	MD [95% CI]			
<b>Zmiana w całkowitej punktacji SIP</b>									
MSCRG	24	30	-4,45 (8,10)	34	-0,13 (10,40)	-4,32 [-8,86; 0,22]	bd	ND	W
<b>Zmiana w punktacji SIP Physical Dimension</b>									
MSCRG	24	30	-3,78 (8,10)	34	3,57 (14,30)	-7,35 [-12,96; -1,74]	bd	ND	W
<b>Zmiana w punktacji SIP Psychosocial Dimension</b>									
MSCRG	24	30	-5,86 (12,60)	34	-3,93 (11,40)	-1,93 [-7,85; 3,99]	bd	ND	W

#### 4.1.5. Utrata z badania

Tabela 48.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do utraty z badania

Badanie	OI[mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	TH	G
<b>Utrata z badania ogółem</b>									
IFNB MS	24	24/124 (19%)	23/123 (19%)	1,04 [0,55; 1,97]	0,01 [-0,09; 0,10]	NS	bd	ND	Ś
PRISMS	24	17/373 (5%)	10/187 (5%)	0,85 [0,38; 1,88]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	41/497 (8%)	33/310 (11%)	0,96 [0,58; 1,59]	0,003 [-0,04; 0,04]	NS	bd	p = 0,6864, I <sup>2</sup> = 0%	Ś



Badanie	OI[mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	TH	G
<b>Utrata z badania z powodu AEs</b>									
Wroe 2005	3	2/65(3%)	0/33(0%)	2,64[0,12; 56,54]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	bd	ND	Ś
PRISMS	24	5/373 (1%)	1/187 (1%)	2,53 [0,29; 21,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	bd	ND	W
MSCRG	24	7/158(4%)	2/143(15%)	3,27[0,67; 16,00]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	bd	ND	Ś
IFNB MS	24	10/124(8%)	1/23(1%)	10,70[1,35; 84,93]	0,07 [0,02; 0,12]	13 [8, 45]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	22/655 (3%)	4/453 (1%)	4,66 [1,60; 13,55]	0,03 [0,01; 0,05]	33 [21; 83]	bd	p = 0,5712, I <sup>2</sup> = 0%	W
Metaanaliza	3-24	24/720 (3%)	4/486 (1%)	4,39 [1,60; 12,03]	0,03 [0,01; 0,05]	33 [21; 78]	bd	p = 0,7524, I <sup>2</sup> = 0%	W

#### 4.1.6. Zgony

Tabela 49.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do śmiertelności

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Zgony</b>									
PRISMS	24	1/373(<1%)	1/187(1%)	0,50[0,03; 8,04]	-0,00[-0,01; 0,01]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	1/158(1%)	0/143(0%)	2,73[0,11; 67,63]	0,01[-0,01; 0,02]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	2/631(<1%)	1/330(<1%)	1,13[0,15; 8,26]	0,00[-0,01; 0,01]	NS	bd	p = 0,4303, I <sup>2</sup> = 0%	Ś

#### 4.1.7. Bezpieczeństwo

##### 4.1.7.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 50.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
<b>AEs ogółem</b>									
Wroe 2005	3	65/65 (100%)	33/33 (100%)	1,96 [0,04; 100,73]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	bd	ND	S
IMPROVE	4	86/120 (72%)	18/60 (30%)	5,90 [2,99; 11,65]	0,42 [0,28; 0,56]	2 [1; 3]	bd	ND	W
Metaanaliza	3-4	151/185 (82%)	51/93 (55%)	5,72 [2,93; 11,15]	0,27 [0,18; 0,36]	3 [2; 5]	bd	p = 0,5883 I <sup>2</sup> = 0%	S
<b>Ciężkie AEs</b>									
IMPROVE	4	1/120 (1%)	1/60 (2%)	0,50 [0,03; 8,07]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	bd	ND	S
<b>AEs prowadzące do przerwania terapii</b>									
PRISM	24	15/373 (4%)	2/187 (1%)	3,88 [0,88; 17,13]	0,03 [0,005; 0,05]	33 [18; 211]	bd	ND	W

##### 4.1.7.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 51.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC do działań niepożądanych

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Anemia</b>									
MSCRG	24	5/158 (3%)	1/143 (1%)	4,64 [0,54; 40,20]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	bd	ND	S

Badanie	OI[mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Astenia</b>									
Wroe 2005	3	26/65 (40%)	13/33 (39%)	1,03 [0,44; 2,42]	0,01 [-0,20; 0,21]	NS	NS	ND	Ś
IMPROVE	4	8/120 (7%)	3/60 (5%)	1,36 [0,35; 5,31]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	3-4	34/185 (18%)	16/93 (17%)	1,11 [0,54; 2,29]	0,01 [-0,07; 0,10]	NS	bd	p = 0,7333; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
<b>Biegunka</b>									
MSCRG	24	25/158 (16%)	15/143 (10%)	1,60 [0,81; 3,18]	0,05 [-0,02; 0,13]	NS	0,23	ND	Ś
<b>Ból</b>									
Wroe 2005	3	16/65 (25%)	5/33 (15%)	1,83 [0,60; 5,53]	0,09 [-0,07; 0,26]	NS	NS	ND	Ś
<b>Ból głowy</b>									
Wroe 2005	3	33/65 (51%)	10/33 (30%)	2,37 [0,98; 5,76]	0,20 [0,01; 0,40]	4 [2; 159]	NS	ND	W
PRISMS	24	252/373 (68%)	118/187 (63%)	1,22 [0,84; 1,76]	0,04 [-0,04; 0,13]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	106/158 (67%)	82/143 (57%)	1,52 [0,95; 2,42]	0,10 [-0,01; 0,21]	NS	0,1	ND	Ś
IMPROVE	4	37/120 (31%)	10/60 (17%)	2,23 [1,02; 4,87]	0,14 [-0,02; 0,27]	7 [3; 61]	bd	ND	W
Metaanaliza	3-4	70/185 (38%)	20/93 (22%)	2,29 [1,27; 4,12]	0,16 [-0,06; 0,27]	6 [3; 17]	bd	p = 0,9179; I <sup>2</sup> = 0%	W
Metaanaliza	24	358/531 (67%)	200/330 (61%)	1,32 [0,99; 1,77]	0,06 [-0,002; 0,13]	NS	bd	p = 0,4708; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
Metaanaliza	3-24	428/716 (60%)	220/423 (52%)	1,48 [1,15; 1,92]	0,09 [0,03; 0,14]	11 [6; 32]	bd	p = 0,3573; I <sup>2</sup> = 7%	W
<b>Ból mięśni</b>									
PRISMS	24	93/373 (25%)	37/187 (20%)	1,35 [0,88; 2,07]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	53/158 (34%)	21/143 (15%)	2,93 [1,66; 5,18]	0,19 [-0,09; 0,28]	5 [3; 10]	<0,01	ND	W
IFNB MS	36	51/124 (41%)	30/123 (24%)	2,17 [1,26; 3,74]	0,17 [0,05; 0,28]	5 [3; 19]	bd	ND	W



Badanie	OI[mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
IMPROVE	4	6/120 (5%)	0/60 (0%)	6,87 [0,38; 124,00]	0,05 [-0,003; 0,10]	20 [10; 256]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	146/531 (27%)	58/330 (18%)	1,94 [0,91; 4,16]	0,12 [-0,02; 0,25]	NS	bd	p = 0,0323; I <sup>2</sup> = 78%	S
Metaanaliza	4-36	203/775 (26%)	88/513 (17%)	1,94 [1,45; 2,58]	0,11 [-0,06; 0,15]	9 [6; 15]	bd	p = 0,1276; I <sup>2</sup> = 47%	W
<b>Ból nóg i ramion</b>									
IMPROVE	4	6/120 (5%)	2/60 (3%)	1,53 [0,30; 7,80]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS	bd	ND	Ś
<b>Ból pleców</b>									
IMPROVE	4	6/120 (5%)	1/60 (2%)	3,11 [0,37; 26,40]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	bd	ND	Ś
<b>Ból w miejscu iniekcji</b>									
PRISMS	24	80/373 (21%)	26/187 (14%)	1,69 [1,04; 2,74]	0,08 [0,01; 0,14]	13 [7; 93]	bd	ND	W
IMPROVE	4	12/120 (10%)	1/60 (2%)	6,56 [0,83; 51,67]	0,08 [0,02; 0,15]	12 [6; 48]	bd	ND	Ś
Metaanaliza	4-24	92/493 (19%)	27/247 (11%)	1,90 [1,19; 3,02]	0,08 [0,03; 0,13]	12 [7; 38]	bd	p = 0,2053; I <sup>2</sup> = 38%	W
<b>Cytopenia</b>									
IMPROVE	4	5/120 (4%)	1/60 (2%)	2,57 [0,29; 22,46]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS	bd	ND	Ś
<b>Depresja</b>									
PRISMS	24	83/373 (22%)	52/187 (28%)	0,74 [0,50; 1,11]	-0,06 [-0,13; 0,02]	NS	bd	ND	Ś
IFNB MS	36	21/124 (17%)	18/123 (15%)	1,19 [0,60; 2,36]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24-36	104/497 (21%)	70/310 (23%)	0,84 [0,59; 1,19]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	bd	p = 0,2462; I <sup>2</sup> = 26%	Ś
<b>Depresja i myśli samobójcze</b>									
IMPROVE	4	1/120 (1%)	2/60 (3%)	0,24 [0,02; 2,74]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	bd	ND	Ś

Badanie	OI[mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Dreszcze</b>									
PRISMS	24	35/373 (9%)	9/187 (5%)	2,05 [0,96; 4,36]	0,05 [0,003; 0,09]	21 [11; 324]	bd	ND	W
MSCRG	24	33/158 (21%)	10/143 (7%)	3,51 [1,66; 7,42]	0,14 [0,06; 0,21]	7 [4; 15]	<0,01	ND	W
IMPROVE	4	8/120 (7%)	1/60 (2%)	4,21 [0,51; 34,51]	0,05 [-0,01; 0,11]	NS	bd	ND	S
Metaanaliza	24	68/531 (13%)	19/330 (6%)	2,68 [1,57; 4,57]	0,08 [0,04; 0,12]	12 [8; 23]	bd	p = 0,3202; I <sup>2</sup> = 0%	W
Metaanaliza	4-24	76/651 (12%)	20/390 (5%)	2,78 [1,66; 4,65]	0,08 [0,04; 0,11]	13 [9; 23]	bd	p = 0,5616; I <sup>2</sup> = 0%	W
<b>Gorączka</b>									
PRISMS	24	99/373 (27%)	30/187 (16%)	1,89 [1,20; 2,97]	0,10 [0,04; 0,17]	9 [5; 27]	bd	ND	W
MSCRG	24	37/158 (23%)	18/143 (13%)	2,12 [1,15; 3,93]	0,11 [0,02; 0,19]	9 [5; 43]	0,02	ND	W
IFNB MS	36	72/124 (58%)	42/123 (34%)	2,67 [1,59; 4,47]	0,24 [0,12; 0,36]	4 [2; 8]	bd	ND	W
IMPROVE	4	9/120 (8%)	3/60 (5%)	1,54 [0,40; 5,91]	0,02 [-0,05; 0,10]	NS	bd	ND	S
Metaanaliza	24	136/531 (26%)	48/330 (15%)	1,97 [1,37; 2,84]	0,11 [0,05; 0,16]	9 [6; 19]	bd	p = 0,7662; I <sup>2</sup> = 0%	W
Metaanaliza	4-36	217/775 (28%)	93/513 (18%)	2,13 [1,59; 2,86]	0,12 [0,08; 0,17]	8 [5; 12]	bd	p = 0,7470; I <sup>2</sup> = 0%	W
<b>Granulocytopenia</b>									
PRISMS	24	51/373 (14%)	7/187 (4%)	4,07 [1,81; 9,16]	0,10 [0,06; 0,14]	10 [6; 18]	bd	ND	W
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>									
IMPROVE	4	4/120 (3%)	4/60 (7%)	0,48 [0,12; 2,00]	-0,03 [-0,10; 0,04]	NS	bd	ND	S
<b>Inne poza zapaleniem reakcje skórne w miejscu iniekcji</b>									
PRISMS	24	123/373 (33%)	24/187 (13%)	3,34 [2,07; 5,40]	0,20 [0,13; 0,27]	4 [3; 7]	bd	ND	W



Badanie	Ol[mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Leukopenia</b>									
PRISMS	24	65/373 (17%)	7/187 (4%)	5,43 [2,44; 12,09]	0,14 [0,09; 0,18]	7 [5; 11]	bd	ND	W
<b>Limfopenia</b>									
PRISMS	24	91/373 (24%)	21/187 (11%)	2,55 [1,53; 4,26]	0,13 [0,07; 0,19]	7 [5; 14]	bd	ND	W
IFNB MS	36	99/124 (80%)	80/123 (65%)	2,13 [1,20; 3,78]	0,15 [0,04; 0,26]	6 [3; 26]	bd	ND	W
Metaanaliza	24-36	190/497 (38%)	107/310 (33%)	2,37 [1,62; 3,47]	0,14 [0,08; 0,19]	7 [5; 12]	bd	p = 0,6440 I <sup>2</sup> = 0%	W
<b>Neutropenia</b>									
IFNB MS	36	21/124 (17%)	5/123 (4%)	4,81 [1,75; 13,22]	0,13 [0,05; 0,20]	7 [4; 18]	bd	ND	W
<b>Niepokój</b>									
IMPROVE	4	2/120 (2%)	3/60 (5%)	0,32 [0,05; 1,98]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	bd	ND	Ś
<b>Nudności</b>									
MSCRG	24	49/158 (31%)	32/143 (22%)	1,56 [0,93; 2,62]	0,09 [-0,01; 0,19]	NS	0,12	ND	Ś
<b>Objawy grypopodobne</b>									
IMPROVE	4	60/120 (50%)	10/60 (17%)	5,00 [2,32; 10,77]	0,33 [0,20; 0,46]	3 [2; 4]	bd	ND	W
PRISMS	24	215/373 (58%)	95/187 (51%)	1,32 [0,93; 1,88]	0,07 [-0,02; 0,16]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	96/158 (61%)	57/143 (40%)	2,34 [1,47; 3,71]	0,21 [0,10; 0,32]	4 [3; 10]	<0,01	ND	W
IFNB MS	36	64/124 (52%)	22/123 (18%)	4,90 [2,74; 8,75]	0,34 [0,23; 0,45]	2 [2; 4]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	311/531 (59%)	152/330 (46%)	1,72 [0,98; 3,01]	0,13 [-0,003; 0,27]	NS	bd	p = 0,0537; I <sup>2</sup> = 73%	Ś
Metaanaliza	4-36	435/775 (56%)	184/513 (36%)	2,81 [1,45; 5,44]	0,23 [0,10; 0,37]	4 [2; 10]	bd	p = 0,0002; I <sup>2</sup> = 85%	W

Badanie	OI[mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Parestezje</b>									
Wroe 2005	3	15/65 (23%)	8/33 (24%)	0,94 [0,35; 2,51]	-0,01 [-0,19; 0,17]	NS	NS	ND	Ś
<b>Podwyższony poziom ALT</b>									
PRISMS	24	88/373 (24%)	7/187 (4%)	7,94 [3,60; 17,53]	0,20 [0,15; 0,25]	5 [4; 6]	bd	ND	W
IFNB MS	36	14/124 (11%)	5/123 (4%)	3,00 [1,05; 8,61]	0,07 [0,01; 0,14]	13 [7; 153]	bd	ND	W
IMPROVE	4	7/120 (6%)	0/60 (0%)	8,00 [0,45; 142,39]	0,06 [0,01; 0,11]	17 [9; 102]	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24–36	102/497 (21%)	12/310 (4%)	6,04 [3,24; 11,28]	0,16 [0,12; 0,20]	6 [5; 8]	bd	p = 0,1428; I <sup>2</sup> = 53%	W
Metaanaliza	4–36	109/617 (18%)	12/370 (3%)	6,14 [3,34; 11,31]	0,14 [0,10; 0,17]	7 [5; 9]	bd	p = 0,3318; I <sup>2</sup> = 9%	W
<b>Podwyższony poziom AST</b>									
IMPROVE	4	6/120 (5%)	0/60 (0%)	6,87 [0,38; 124,00]	0,05 [0,003; 0,10]	20 [10; 256]	bd	ND	W
<b>Powiększenie węzłów chłonnych</b>									
Wroe 2005	3	9/65 (14%)	0/33 (0%)	11,27 [0,64; 199,84]	0,14 [0,04; 0,23]	7 [4; 22]	0,026	ND	Ś
<b>Reakcje nadwrażliwości</b>									
IMPROVE	4	6/120 (5%)	3/60 (5%)	1,00 [0,24; 4,15]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	bd	ND	Ś
<b>Reakcje skórne w miejscu iniekcji</b>									
Wroe 2005	3	57/65 (88%)	7/33 (21%)	26,46 [8,67; 80,74]	0,66 [0,50; 0,83]	1 [1; 1]	<0,001	ND	W
IMPROVE	4	46/120 (40%)	8/60 (13%)	4,33 [1,89; 9,93]	0,27 [0,14; 0,39]	3 [2; 6]	bd	ND	W
Metaanaliza	3–4	105/185 (57%)	15/93 (16%)	10,29 [1,74; 60,87]	0,46 [0,07; 0,85]	2 [1; 13]	bd	p = 0,0105; I <sup>2</sup> = 85%	W
<b>Rumień w miejscu iniekcji</b>									
IMPROVE	4	39/120 (33%)	4/60 (7%)	6,74 [2,28; 19,93]	0,26 [0,15; 0,36]	3 [2; 6]	bd	ND	W

Badanie	OI[mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Samobójstwa/próby samobójcze</b>									
PRISMS	24	6/373 (2%)	4/187 (2%)	0.75 [0,21; 2.68]	-0.01 [-0,03; 0.02]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	0/158 (0%)	1/143 (1%)	0.39 [0,01; 7.42]	-0.01 [-0,03; 0.01]	NS	bc	ND	Ś
IFNB MS	36	2/124 (2%)	0/123 (0%)	5.04 [0.24; 106.08]	0.02 [-0.01; 0.04]	NS	bc	ND	Ś
Metaanaliza	24	6/531 (1%)	5/330 (2%)	0.64 [0,20; 2.06]	-0.01 [-0,02; 0.01]	NS	bd	p = 0,6027; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
Metaanaliza	24-36	8/655 (1%)	5/453 (1%)	0.94 [0,33; 2.66]	-0.00 [-0,02; 0.01]	NS	bd	p = 0,4110; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
<b>Stan zapalny w miejscu iniekcji</b>									
PRISMS	24	246/373 (66%)	28/187 (15%)	11,00 [6,98; 17,34]	0.51 [0,44; 0,58]	1 [1; 2]	bc	ND	W
IFNB MS	36	86/124 (69%)	7/123 (6%)	37,50 [15,98; 88,01]	0.64 [0,55; 0,73]	1,57 [1,37; 1,83]	bd	ND	W
Metaanaliza	24-36	332/497 (67%)	35/310 (11%)	19,22 [5,80; 63,76]	0,57 [0,45; 0,69]	1 [1; 2]	bd	p = 0,0128; I <sup>2</sup> = 84%	W
<b>Wysypka</b>									
IMPROVE	4	5/120 (4%)	1/60 (2%)	2.57 [0.29; 22.46]	0.02 [-0.02; 0.07]	NS	bd	ND	Ś
<b>Zaburzenia czynności tarczycy</b>									
IMPROVE	4	5/120 (4%)	1/60 (2%)	2.57 [0.29; 22.46]	0.02 [-0.02; 0.07]	NS	bd	ND	Ś
<b>Zaburzenia czynności wątroby</b>									
IMPROVE	4	9/120 (8%)	2/60 (3%)	2.35 [0.49; 11.24]	0.04 [-0.02; 0.11]	NS	bc	ND	Ś
<b>Zaburzenia równowagi</b>									
IMPROVE	4	1/120 (1%)	3/60 (5%)	0.16 [0,02; 1.57]	-0.04 [-0,10; 0.02]	NS	bd	ND	Ś
<b>Zapalenie błony śluzowej nosa</b>									
Wroe 2005	3	14/65 (22%)	13/33 (39%)	0.42 [0,17; 1.05]	-0.18 [-0,37; 0.02]	NS	NS	ND	Ś



Badanie	OI[mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
PRISMS	24	192/373 (51%)	112/187 (60%)	0,71 [0,50; 1,01]	-0,08 [-0,17; 0,002]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	3-24	206/438 (47%)	125/220 (57%)	0,66 [0,48; 0,93]	-0,10 [-0,18; -0,02]	11 [6; 53]	bd	p = 0,2992; I <sup>2</sup> = 7%	W
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>									
IMPROVE	4	7/120 (6%)	2/60 (3%)	1,80 [0,36; 8,93]	0,03 [-0,04; 0,09]	NS	bd	ND	Ś
<b>Zawroty głowy</b>									
IMPROVE	4	3/120 (3%)	4/60 (7%)	0,36 [0,08; 1,66]	-0,04 [-0,11; 0,03]	NS	bd	ND	Ś
<b>Zespół grypopodobny</b>									
IMPROVE	4	64/120 (53%)	11/60 (18%)	5,09 [2,41; 10,73]	0,35 [0,22; 0,48]	2 [2; 4]	bd	ND	W
<b>Zmęczenie</b>									
PRISMS	24	137/373 (37%)	67/187 (36%)	1,04 [0,72; 1,50]	0,01 [-0,08; 0,09]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	33/158 (21%)	18/143 (13%)	1,83 [0,98; 3,43]	0,08 [-0,001; 0,17]	NS	bd	ND	Ś
IMPROVE	4	7/120 (6%)	0/60 (0%)	8,00 [0,45; 142,39]	0,06 [0,01; 0,11]	17 [9; 102]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	170/531 (32%)	85/330 (26%)	1,21 [0,88; 1,65]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	bd	p = 0,1249; I <sup>2</sup> = 58%	Ś
Metaanaliza	4-24	177/651 (27%)	85/390 (22%)	1,26 [0,93; 1,72]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS	bd	p = 0,1332; I <sup>2</sup> = 50%	Ś
<b>Poważne AEs – Zapalenie migdałków</b>									
IMPROVE	4	1/120 (1%)	0/60 (0%)	1,52 [0,06; 37,84]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	ND	Ś
<b>Poważne AEs – Zespół cieśni nadgarstka</b>									
IMPROVE	4	0/120 (0%)	1/60 (2%)	0,16 [0,01; 4,10]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	bd	ND	Ś



## 4.2. Wyniki porównania GA vs PLC

### 4.2.1. Rzuty choroby

Tabela 52.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC odniesieniu do częstości rzutów choroby (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	GA		PLC		GA vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Roczna częstość rzutów ogółem									
Comi 2001	9	119	0,81 (bc)	120	1,21 (bd)	-0,4 [bd]	bd	ND	ND
Johnston 1995	24	125	0,59 (bc)	126	0,84 (bd)	-0,25 [bd]	bd	ND	ND
Johnston 1995	≤35	125	0,58 (bd)	126	0,81 (bd)	-0,23 [bd]	bd	ND	ND
Średnia częstość rzutów ogółem / pacjenta									
Comi 2001	9	119	0,51 (bc)	120	0,76 (bd)	-0,25 [-0,45; -0,05]	0,012	ND	<b>W</b>
Bornstein 1987	24	25	0,60 (bd)	23	2,70 (bd)	-2,1 [bd]	bd	ND	ND
Johnston 1995	24	125	1,19 (bd)	126	1,68 (bd)	-0,49 [-0,85; -0,13]	0,007	ND	<b>W</b>
Johnston 1995	≤35	125	1,34 (1,60)	126	1,96 (1,58)	-0,64 [-1,03; -0,25]	0,002	ND	<b>W</b>

Tabela 53.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu rzutów choroby (dane dichotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
<b>Pacjenci wolni od rzutów SM</b>									
Bornstein 1987	24	14/25 (56%)	6/23 (26%)	3,6 [1,06; 12,22]	0,30 [0,03; 0,56]	4 [2; 30]	<0,001	ND	Ś
Comi 2001	9	66/119 (55%)	59/120 (49%)	1,29 [0,77; 2,14]	0,06 [-0,06; 0,19]	NS	0,175	ND	Ś
Johnson 1995	24	42/125 (34%)	34/126 (27%)	1,37 [0,80; 2,35]	0,07 [-0,05; 0,18]	NS	0,098	ND	Ś
Johnson 1995	≤35	42/125 (34%)	31/126 (25%)	1,55 [0,90; 2,69]	0,09 [-0,02; 0,20]	NS	0,035	ND	Ś
Metaanaliza	24	56/150 (37%)	40/149 (27%)	1,61 [0,99; 2,63]	0,10 [-0,001; 0,21]	NS	bc	p = 0,1551; I <sup>2</sup> = 51%	N
	9-35	122/269 (45%)	96/269 (36%)	1,53 [1,07; 2,18]	0,10 [0,02; 0,18]	11 [6; 62]	bd	p = 0,3105; I <sup>2</sup> = 15%	Ś
<b>Pacjenci z wyłącznie 1 rzutem SM</b>									
Bornstein 1987	24	7/25 (28%)	3/23 (13%)	2,59 [0,58; 11,56]	0,15 [-0,07; 0,37]	NS	bd	ND	N
<b>Pacjenci z 2 rzutami SM</b>									
Bornstein 1987	24	3/25 (12%)	2/23 (9%)	1,43 [0,22; 9,44]	0,03 [-0,14; 0,20]	NS	bc	ND	N
<b>Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM</b>									
Bornstein 1987 <sup>a</sup>	24	1/25 (4%)	5/23 (22%)	0,15 [0,02; 1,40]	-0,18 [-0,35; 0,01]	NS	<0,001	ND	N
Bornstein 1987	24	1/25 (4%)	12/23 (52%)	0,04 [0,00; 0,33]	-0,48 [-0,70; -0,26]	3 [2; 4]	bc	ND	Ś
Johnson 1995	24	23/125 (18%)	37/126 (29%)	0,54 [0,30; 0,98]	-0,11 [-0,21; -0,01]	10 [5; 198]	0,008	ND	W
Johnson 1995	≤35	30/125 (24%)	44/126 (35%)	0,59 [0,34; 1,02]	0,11 [-0,22; 0,003]	NS	0,008	ND	Ś
Metaanaliza <sup>b</sup>	24	24/150 (16%)	49/149 (33%)	0,40 [0,23; 0,69]	-0,17 [-0,26; -0,07]	6 [4; 15]	bc	p = 0,0184; I <sup>2</sup> = 82%	N
	24-35	31/150 (21%)	56/149 (38%)	0,18 [0,01; 2,71]	-0,28 [-0,65; 0,08]	NS	bc	p = 0,0146; I <sup>2</sup> = 83%	N

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
<b>Pacjenci z rzutami choroby wymagającymi podania sterydów</b>									
Comi 2001	9	40/119 (34%)	47/120(39%)	0,79[0,46; 1,33]	-0,06 [-0,18; 0,07]	NS	bd	ND	S
<b>Pacjenci z rzutami choroby wymagającymi hospitalizacji</b>									
Comi 2001	9	16/119 (13%)	30/120 (25%)	0,47 [0,24; 0,91]	-0,12[-0,21; -0,02]	9 [5; 60]	bd	ND	W
Johnson 1995	24	14/125(11%)	20/126(16%)	0,67[0,32; 1,39]	-0,05[-0,13; 0,04]	NS	bd	ND	S
Metaanaliza	9-24	30/244(12%)	50/246(20%)	0,55[0,33; 0,90]	-0,08[-0,15; -0,02]	13 [7; 65]	bd	p = 0,4763; I <sup>2</sup> = 0%	W

a) Pacjenci z wyłącznie 3 rzutami.

b) Zaprezentowano wyniki dla modelu stałego, gdyż wynik w modelu losowym był sprzeczny z wynikami poszczególnych badań (OR = 0,18 [0,01; 2,40]; RD = -0,28 [-0,65; 0,08]).

Tabela 54.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach)

Badanie	Kategoria	OI [mies.]	GA		PLC		GA vs PLC	p	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>Częstość rzutów SM ogółem</b>									
Bornstein 1987	EDSS 0-2	24	13	0,30 (bd)	10	2,7 (bd)	-2,40 [bd]	bd	ND
Johnson 1995	EDSS 0-2	24	125	0,96 (bd)	126	1,44 (bd)	-0,48 [bd]	bd	ND
Johnson 1995	EDSS 2-4	24	125	1,44 (bd)	126	1,85 (bd)	-0,41 [bd]	bd	ND
Bornstein 1987	EDSS 3-6	24	12	1,00 (bd)	13	2,7 (bd)	-1,7 [bd]	bd	ND
Johnson 1995	EDSS >4	24	125	1,76 (bd)	126	2,25 (bd)	-0,49 [bd]	bd	ND

#### 4.2.2. Przebieg choroby wg EDSS

Tabela 55.  
Definicje utrwalonej progresji SM w badaniach Bornstein 1987 i Johnson 1995

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Utrwalona progresja SM	Bornstein 1987	Utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS
	Johnson 1995	

Tabela 56.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
<b>Utrwalona progresja SM</b>										
Bornstein 1987	≥12 tyg.	24	5/25 (20%)	11/23 (48%)	0,27 [0,08; 0,98]	-0,28 [-0,54; -0,02]	4 [2; 48]	bd	ND	Ś
Johnson 1995	≥12 tyg.	24	26/125 (21%)	36/126 (29%)	0,66 [0,37; 1,17]	-0,08 [-0,18; 0,03]	NS	bd	ND	Ś
Johnson 1995	≥12 tyg.	≤35	29/125 (23%)	37/125 (30%)	0,72 [0,41; 1,26]	-0,06 [-0,17; 0,04]	NS	0,199	ND	Ś
Metaanaliza	≥12 tyg.	24	31/150 (21%)	47/149 (32%)	0,56 [0,33; 0,95]	-0,11 [-0,21; -0,01]	10 [5; 87]	bd	p = 0,2193 I <sup>2</sup> = 34%	Ś
Metaanaliza	≥12 tyg.	24-35	34/150 (23%)	48/148 (32%)	0,61 [0,37; 1,02]	-0,10 [-0,20; 0,002]	NS	bd	p = 0,1739 I <sup>2</sup> = 46%	N
<b>Progresja SM ogółem (dowolny spadek wyniku EDSS w odniesieniu do wartości początkowej)</b>										
Johnson 1995 <sup>a</sup>	x	≤35	27/125 (22%)	52/125 (42%)	0,39 [0,22; 0,67]	-0,20 [-0,31; -0,09]	5 [4; 12]	0,001	ND	W
Johnson 1995	x	≤35	23/125 (18%)	39/125 (31%)	0,50 [0,28; 0,90]	-0,13 [-0,23; -0,02]	8 [5; 46]	bd	ND	W
<b>Utrwalona poprawa przebiegu SM wg EDSS</b>										
Bornstein 1987	≥12 tyg.	24	8/25 (32%)	3/23 (13%)	3,14 [0,72; 13,73]	0,19 [-0,04; 0,42]	NS	bd	ND	N

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
Johnson 1995	≥12 tyg.	24	31/125 (25%)	19/126 (15%)	1,86 [0,98; 3,50]	0,10 [-0,001; 0,20]	NS	bd	ND	S
Metaanaliza	≥12 tyg.	24	39/150 (26%)	22/149 (15%)	2,02 [1,13; 3,62]	0,11 [-0,02; 0,20]	9 [5; 46]	bd	p = 0,5224 I <sup>2</sup> = 0%	S
Choroba stabilna lub poprawa wg EDSS										
Bornstein 1987	≥12 tyg.	24	20/25 (80%)	12/23 (52%)	3,67 [1,02; 13,14]	0,28 [0,02; 0,54]	4 [2; 48]	bd	ND	N
Johnson 1995	≥12 tyg.	24	99/125 (79%)	90/126 (71%)	1,52 [0,85; 2,72]	0,08 [-0,03; 0,18]	NS	bd	ND	S
Metaanaliza	≥12 tyg.	24	119/150 (79%)	102/149 (68%)	1,78 [1,05; 3,00]	0,11 [0,01; 0,21]	10 [5; 87]	bd	p = 0,2192 I <sup>2</sup> = 34%	N
Choroba stabilna lub poprawa wg EDSS ogółem										
Johnson 1995	x	≥35	102/125 (82%)	86/125 (69%)	2,01 [1,12; 3,63]	0,13 [0,02; 0,23]	8 [5; 46]	bd	ND	W

a) Estymacja z krzywej Kaplan-Meiera.

Tabela 57.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmiany wyniku EDSS (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	GA		PLC		GA vs PLC	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS</b>								
Bornstein 1987	24	25	-0,12 (pd)	23	0,74 (pd)	-0,86 [bd]	bd	ND
Comi 2001	9	119	0,02 (bc)	120	0,05 (pd)	-0,03 [bd]	NS	ND
Johnson 1995	24	125	-0,05 (1 13)	126	0,21 (0,99)	-0,26 [-0,52; 0,003]	0,023	W

Tabela 58.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu przebiegu choroby wg EDSS ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach)

Badanie	Kategoria	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	Porównanie podgrup <sup>a</sup>	G
<b>Progresja SM wg EDSS</b>										
Bornstein 1987	EDSS 0-2	24	2/13 (15%)	7/10 (70%)	0,08 [0,01; 0,59]	-0,55 [-0,89; -0,20]	2 [2; 5]	0,033	p = 0,099	S
Bornstein 1987	EDSS 3-6	24	3/12 (25%)	4/13 (31%)	0,75 [0,13; 4,36]	-0,06 [-0,41; 0,29]	NS	bc		S
<b>Choroba stabilna wg EDSS</b>										
Bornstein 1987	EDSS 0-2	24	5/13 (38%)	2/10 (20%)	2,50 [0,37; 16,89]	0,18 [-0,18; 0,55]	NS	ND	p = 0,562	N
Bornstein 1987	EDSS 3-6	24	7/12 (58%)	7/13 (54%)	1,20 [0,25; 5,84]	0,04 [-0,34; 0,43]	NS	ND		N
<b>Poprawa przebiegu SM wg EDSS</b>										
Bornstein 1987	EDSS 0-2	24	6/13 (46%)	1/10 (10%)	7,71 [0,75; 79,77]	0,36 [0,03; 0,69]	3 [2; 31]	bc	p = 0,228	N
Bornstein 1987	EDSS 3-6	24	2/12 (17%)	2/13 (15%)	1,10 [0,13; 9,34]	0,01 [-0,28; 0,30]	NS	bc		N

a) Obliczenia własne.

### 4.2.3. Zmiany w obrazie MRI

Tabela 59.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	GA		PLC		GA vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
<b>Liczba zmian widocznych wzmocnieniu Gd</b>									
Comi 2001	9	119	25,96 (bd)	120	36,80 (bd)	-10,84 [-18,00; -3,68]	0,003	ND	W
Comi 2001 <sup>a</sup>	9	bd	21,8 (bd)	bd	33,7 (bd)	-11,9 (bd)	<0,001	ND	ND
Comi 2001 <sup>b</sup>	9	119	2,90 (bd)	120	4,10 (bd)	-1,20 [-2,04; -0,36]	<0,005	ND	W
<b>Liczba nowych zmian widocznych po wzmocnieniu Gd</b>									
Comi 2001	9	119	17,40 (24,00)	120	26,00 (33,96)	-8,60 [-16,05; -1,15]	<0,003	ND	W
<b>Liczba nowych powiększających się zmian T2 zależnych widocznych na obrazach MRI</b>									
Comi 2001	9	119	9,40 (*2,00)	120	13,70 (12,05)	-4,30 [-7,35; -1,25]	<0,003	ND	W

a) Analiza zgodna z protokołem badania

b) Na pacjenta na miesiąc

Tabela 60.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Brak zmian widocznych po wzmocnieniu Gd</b>								
Comi 2001	9	3/119 (3%)	6/120 (5%)	0,49 [0,12; 2,01]	-0,02 [-0,07; 0,02]	NS	bd	S



Tabela 61.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	GA		PLC		GA vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Zmiana objętości ognisk widocznych po wzmocnieniu Gd [mm <sup>3</sup> ]									
Comi 2001	9	119	-245.3 (772.34)	120	-105.1 (1943.32)	-140.20 [-514.57; 234.17]	0.01	ND	Ś
Zmiana objętości ognisk widocznych na obrazach T2 zależnych MRI [mm <sup>3</sup> ]									
Comi 2001	9	119	3000 (4360)	120	4700 (9860)	-1700 [-3630.25; 230.25]	0.006	ND	Ś
Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w hipointensywnych obrazach T1 zależnych [mm <sup>3</sup> ]									
Comi 2001	9	119	800 (2180)	120	1300 (2190)	-500.00 [-1054.03; 54.03]	0.14	ND	Ś

#### 4.2.4. Jakość życia

Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia pacjentów leczonych octanem glatirameru w porównaniu z placebo.

#### 4.2.5. Utrata z badania

Tabela 62.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do utraty z badania

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Utrata z badania ogółem									
Comi 2001	9	7/119 (6%)	7/120 (6%)	1.01 [0.34; 2.97]	0.00 [-0.06; 0.06]	NS	bd	ND	Ś
Johnson 1995	24	19/125 (15%)	17/126 (13%)	1.15 [0.57; 2.33]	0.02 [-0.07; 0.10]	NS	bd	ND	Ś

Badanie	Oi [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Metaanaliza	9-24	26/244 (11%)	24/246 (10%)	1,11 [0,61; 2,00]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	bd	p = 0,8432 I <sup>2</sup> = 0,00%	Ś
Utrata z badania z powodu AEs									
Comi 2001	9	2/119 (2%)	2/120 (2%)	1,01 [0,14; 7,28]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	bd	ND	Ś
Utrata z badania z powodu SAEs									
Johnson 1995	24	2/125 (2%)	0/126 (0%)	5,12 [0,24; 107,76]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	bd	ND	Ś

#### 4.2.6. Bezpieczeństwo

##### 4.2.6.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 63.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

Badanie	Oi [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Ciężkie AEs									
Comi 2001	9	10/119 (8%)	6/120 (5%)	1,74 [0,61; 4,96]	0,03 [-0,03; 0,10]	NS	bd	ND	Ś
AEs prowadzące do przerwania terapii									
Comi 2001	9	3/119 (3%)	2/120 (2%)	1,53 [0,25; 9,30]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS	bd	ND	Ś

#### 4.2.6.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 64.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Ból głowy</b>									
Bornstein 1987	24	8/25 (32%)	9/23 (39%)	0,73 [0,22; 2,40]	-0,07 [-0,34; 0,20]	NS	bd	ND	N
<b>Bóle stawów</b>									
Bornstein 1987	24	10/25 (40%)	9/23 (39%)	1,04 [0,33; 3,30]	0,01 [-0,27; 0,29]	NS	bd	ND	N
<b>Dolegliwości żołądkowo-jelitowe</b>									
Bornstein 1987	24	3/25 (12%)	5/23 (22%)	0,49 [0,10; 2,34]	-0,10 [-0,31; 0,11]	NS	bd	ND	N
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione</b>									
Johnson 1995	24	19/125 (15%)	4/126 (3%)	5,47 [1,80; 16,58]	0,12 [0,05; 0,19]	8 [5; 19]	bd	ND	S
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (uderzenia gorąca bez bólu klatki piersiowej)</b>									
Johnson 1995	24	6/125 (5%)	2/126 (2%)	3,13 [0,62; 15,80]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS	bd	ND	N
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (ból w klatce piersiowej bez uderzeń gorąca)</b>									
Johnson 1995	24	6/125 (5%)	2/126 (2%)	3,13 [0,62; 15,80]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS	bd	ND	S
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (ból w klatce piersiowej i uderzenia gorąca)</b>									
Johnson 1995	24	7/125 (6%)	0/126 (0%)	16,01 [0,90; 283,45]	0,06 [0,01; 0,10]	17 [10; 75]	bd	ND	S
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (rozdrażnienie)</b>									
Johnson 1995	24	2/125 (2%)	2/126 (2%)	1,01 [0,14; 7,27]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	bd	ND	S

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (duszność)</b>									
Johnson 1995	24	16/125 (13%)	2/126 (2%)	9,10 [2,05; 40,48]	0,11 [0,05; 0,17]	8 [5; 20]	bd	ND	W
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (1 epizod)</b>									
Johnson 1995	24	10/125 (8%)	4/126 (3%)	2,65 [0,81; 8,69]	0,05 [-0,01; 0,10]	NS	bd	ND	S
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (2 epizody)</b>									
Johnson 1995	24	4/125 (3%)	0/126 (0%)	9,37 [0,50; 175,89]	0,03 [-0,002; 0,07]	NS	bd	ND	S
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (3 epizody)</b>									
Johnson 1995	24	3/125 (2%)	0/126 (0%)	7,23 [0,37; 141,40]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	ND	S
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (4 epizody)</b>									
Johnson 1995	24	1/125 (1%)	0/126 (0%)	3,05 [0,12; 75,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	bd	ND	S
<b>Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (7 epizodów)</b>									
Johnson 1995	24	1/125 (1%)	0/126 (0%)	3,05 [0,12; 75,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	bd	ND	S
<b>Martwica</b>									
Comi 2001	9	0/119 (0%)	0/120 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	ND	ND
<b>Nudności</b>									
Bornstein 1987	24	6/25 (24%)	4/23 (17%)	1,50 [0,36; 6,18]	0,07 [-0,16; 0,29]	NS	bd	ND	N
<b>Omdlenia</b>									
Bornstein 1987	24	5/25 (20%)	3/23 (13%)	1,67 [0,35; 7,93]	0,07 [-0,14; 0,28]	NS	bd	ND	N
<b>Palpitacje</b>									
Bornstein 1987	24	6/25 (24%)	3/23 (13%)	2,11 [0,46; 9,64]	0,11 [-0,11; 0,33]	NS	bd	ND	N

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Johnson 1995	24	6/125 (5%)	0/126 (0%)	13,76 [0,77; 246,94]	0,05 [0,01; 0,09]	20 [11; 127]	bd	ND	Ś
<b>Metaanaliza</b>	24	12/150 (8%)	3/149 (2%)	4,04 [1,14; 14,37]	0,06 [0,01; 0,11]	17 [9; 107]	bd	p = 0,2372; I <sup>2</sup> = 28%	Ś
<b>Nadmierne pocenie</b>									
Bornstein 1987	24	7/25 (28%)	6/23 (26%)	1,10 [0,31; 3,95]	0,02 [-0,23; 0,27]	NS	bd	ND	N
<b>Co najmniej 1 reakcja w miejscu iniekcji</b>									
Comi 2001	9	84/119 (71%)	34/120 (28%)	6,07 [3,47; 10,62]	0,42 [0,31; 0,54]	2 [1; 3]	bd	ND	Ś
Johnson 1995	24	113/125 (90%)	74/126 (59%)	6,62 [3,31; 13,23]	0,32 [0,22; 0,42]	3 [2; 4]	bd	ND	W
Johnson 1995	≤35	83/125 (66%)	47/126 (37%)	3,32 [1,98; 5,57]	0,29 [0,17; 0,41]	3 [2; 5]	bd	ND	W
<b>Metaanaliza</b>	9-24	197/244 (81%)	108/246 (44%)	6,30 [4,07; 9,74]	0,37 [0,29; 0,44]	2 [2; 3]	bd	p = 0,8492; I <sup>2</sup> = 0%	W
<b>Metaanaliza</b>	9-35	167/244 (68%)	81/246 (33%)	4,39 [3,01; 6,40]	0,36 [0,27; 0,44]	2 [2; 3]	bd	p = 0,1211; I <sup>2</sup> = 58%	W
<b>Reakcje w miejscu iniekcji - ból</b>									
Bornstein 1987	24	23/25 (92%)	8/23 (35%)	21,56 [4,02; 115,75]	0,57 [0,35; 0,79]	1 [1; 2]	<0,001	ND	Ś
Johnson 1995	24	80/125 (64%)	46/126 (37%)	3,09 [1,85; 5,17]	0,27 [0,16; 0,39]	3 [2; 6]	bd	ND	W
<b>Metaanaliza</b>	24	103/150 (69%)	54/149 (36%)	6,89 [1,05; 45,09]	0,41 [0,12; 0,70]	2 [1; 8]	bd	p = 0,0298; I <sup>2</sup> = 79%	Ś
<b>Reakcje w miejscu iniekcji - martwica skóry</b>									
Johnson 1995	24	0/125 (0%)	0/126 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	ND	ND
<b>Reakcje w miejscu iniekcji- naciek</b>									
Johnson 1995	24	33/125 (26%)	10/126 (8%)	4,16 [1,95; 8,88]	0,18 [0,09; 0,28]	5 [3; 10]	bd	ND	Ś
<b>Reakcje w miejscu iniekcji- obrzęk</b>									
Johnson 1995	24	71/125 (57%)	16/126 (13%)	9,04 [4,80; 17,02]	0,44 [0,34; 0,55]	2 [1; 2]	bd	ND	Ś

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Reakcje w miejscu iniekcji- opuchlizna</b>									
Bornstein 1987	24	22/25 (88%)	4/23 (17%)	34,83 [6,91; 175,65]	0,71 [-0,51; 0,94]	1,4 [1,1; 2,0]	<0,001	ND	Ś
<b>Reakcje w miejscu iniekcji- stwardnienie</b>									
Johnson 1995	24	24/125 (19%)	1/126 (1%)	29,70 [3,95; 223,35]	0,18 [-0,11; 0,25]	5 [3; 8]	bd	ND	W
<b>Reakcje w miejscu iniekcji- świąd</b>									
Bornstein 1987	24	16/25 (64%)	5/23 (22%)	6,40 [1,77; 23,11]	0,42 [-0,17; 0,68]	2 [1; 5]	<0,01	ND	Ś
Johnson 1995	24	48/125 (38%)	5/126 (4%)	15,09 [5,75; 39,57]	0,34 [-0,25; 0,44]	2 [2; 3]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	64/150 (43%)	10/149 (7%)	11,79 [5,50; 25,28]	0,36 [-0,27; 0,44]	2 [2; 3]	bd	p = 0,2897 I <sup>2</sup> = 11% (0,78%)	W
<b>Reakcje w miejscu iniekcji- wybroczyny</b>									
Johnson 1995	24	27/125 (22%)	45/126 (36%)	0,50 [0,28; 0,87]	-0,14 [-0,25; -0,03]	8 [4; 33]	bd	ND	W
<b>Reakcje w miejscu iniekcji- zaczerwienienie</b>									
Bornstein 1987	24	19/25 (76%)	11/23 (48%)	3,45 [1,01; 11,81]	0,28 [0,02; 0,55]	3 [1; 56]	bd	ND	Ś
<b>Reakcje w miejscu iniekcji- zapalenie</b>									
Johnson 1995	24	34/125 (27%)	8/126 (6%)	5,51 [2,43; 12,48]	0,21 [-0,12; 0,30]	4 [3; 8]	bd	ND	W
<b>Reakcje w miejscu iniekcji- pozostałe</b>									
Bornstein 1987	24	9/25 (36%)	8/23 (35%)	1,05 [0,32; 3,45]	0,01 [-0,26; 0,28]	NS	bd	ND	N
<b>Senność</b>									
Bornstein 1987	24	5/25 (20%)	6/23 (26%)	0,71 [0,18; 2,74]	-0,06 [-0,30; 0,18]	NS	bd	ND	N
<b>Skurcze</b>									
Bornstein 1987	24	3/25 (12%)	2/23 (9%)	1,43 [0,22; 9,44]	0,03 [-0,14; 0,20]	NS	bd	ND	N

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Utrata apetytu</b>									
Bornstein 1987	24	5/25 (20%)	3/23 (13%)	1,67 [0,35; 7,93]	0,07 [-0,14; 0,28]	NS	bd	ND	N
<b>Wymioty</b>									
Bornstein 1987	24	1/25 (4%)	1/23 (4%)	0,92 [0,05; 15,56]	0,00 [-0,12; 0,11]	NS	bd	ND	N
<b>Wysypka</b>									
Bornstein 1987	24	6/25 (24%)	4/23 (17%)	1,50 [0,36; 6,18]	0,07 [-0,16; 0,29]	NS	bd	ND	N
<b>Zaparcia</b>									
Bornstein 1987	24	10/25 (40%)	7/23 (30%)	1,52 [0,46; 5,04]	0,10 [-0,17; 0,36]	NS	bd	ND	N
<b>Zawroty głowy</b>									
Bornstein 1987	24	10/25 (40%)	7/23 (30%)	1,52 [0,46; 5,04]	0,10 [-0,17; 0,36]	NS	bd	ND	N
<b>Zesól IPISR (Natychmiastowa reakcja uogólniona po iniekcji)</b>									
Comi 2001	9	45/119 (38%)	16/120 (13%)	3,95 [2,08; 7,52]	0,24 [0,14; 0,35]	4 [2; 7]	bd	ND	Ś
<b>Pozostałe AEs</b>									
Bornstein 1987	24	7/25 (28%)	4/23 (17%)	1,85 [0,46; 7,40]	0,11 [-0,13; 0,34]	NS	bd	ND	N



### 4.3. Wyniki porównania IFNB vs GA

#### 4.3.1. Rzuty choroby

Tabela 65.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do rocznej częstości rzutów SM (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		GA		IFNB vs GA	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
<b>Roczna częstość rzutów ogółem</b>									
BEYOND	24	888	0,36 (bd)	445	0,34 (bd)	0,02 [-0,13; 0,17]	0,79	ND	Ś
Calabrese 2012	24	93	0,45 (0,60)	48	0,50 (0,40)	-0,10 [-0,27; 0,07]	0,880	ND	Ś
REGARD	24	386	0,30 (bd)	378	0,29 (bd)	0,01 [-0,08; 0,10]	0,828	ND	Ś
Metaanaliza	24	1367	bd	871	bd	0,00 [-0,068; 0,07]	bd	p = 0,7934; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
<b>Roczna częstość poważnych rzutów SM</b>									
BEYOND	24	888	0,19 (bd)	445	0,18 (bd)	0,01 [-0,01; 0,03]	0,36	ND	Ś
<b>Roczna częstość rzutów wymagających podania sterydów</b>									
REGARD	24	386	0,19 (bd)	378	0,17 (bd)	0,02 [-0,03; 0,07]	0,386	ND	Ś



Tabela 66.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do rzutów choroby (dane dichotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Pacjenci wolni od rzutów SM</b>									
BEYOND	24 <sup>a</sup>	515/888 (58%)	263/445 (59%)	0,96 [0,76; 1,20]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	0,72	ND	§
	12	287/386 (74%) <sup>ab</sup>	272/378 (72%) <sup>ab</sup>	1,13 [0,82; 1,56]	0,02 [-0,04; 0,09]	NS	bd	ND	§
REGARD	24	260/386 (67%) <sup>a</sup>	246/378 (65%) <sup>a</sup>	1,11 [0,82; 1,49]	0,02 [-0,04; 0,09]	NS	0,64	ND	§
	24	239/386 (62%)	234/378 (62%)	1,00 [0,75; 1,34]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	0,96	ND	§
Metaanaliza	24	775/1274 (59%)	509/823 (60%)	1,01 [0,84; 1,21]	0,00 [-0,04; 0,05]	NS	bd	p = 0,4455; I <sup>2</sup> = 0%	§
<b>Pacjenci z poważnymi rzutami SM</b>									
BEYOND	24	240/888 (27%) <sup>a</sup>	120/445 (27%) <sup>a</sup>	1,00 [0,78; 1,30]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	0,56	ND	§
<b>Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów</b>									
BEYOND	24	309/888 (34%)	144/445 (32%)	1,12 [0,88; 1,42]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	0,43	ND	§

a) Estymacja z krytyce, Kaplan-Meiera

b) Dane z wykresu.



### 4.3.2. Przebieg choroby wg EDSS

Tabela 67.  
Definicje utrwalonej progresji SM w badaniach BEYOND i REGARD

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Utrwalona progresja SM	BEYOND	Utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS
	REGARD <sup>a</sup>	Utrzymująca się przez 6 mies. progresja wg skali EDSS definiowana jako wzrost $\geq 1,5$ punkt względem wartości początkowej równej 0 lub wzrost o $\geq 1$ punkt względem wartości początkowej wynoszącej 0,5–4,5 lub wzrost o 0,5 punktu względem wartości początkowej wynoszącej $\geq 5$

a. Ocena punktu końcowego w protokole badania została zaplanowana po okresie 3 mies., jednak ze względu na fakt, że rzadko wykonywano pomiar analizę przeprowadzono dla 6 mies. (analiza *post hoc*)

Tabela 68.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do przebiegu SM wg EDSS (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Utrwalona progresja SM</b>									
BEYOND <sup>a</sup>	≥12 tyg.	24	186/888 (21%)	89/445 (20%)	1,06 [0,80; 1,41]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	0,68	Ś
REGARD <sup>b</sup>	≥24 tyg.	24	45/386 (12%)	33/378 (9%)	1,38 [0,86; 2,22]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	0,117	Ś

a) Estymacja z krzywej; Kaplana-Meiera

b) Analiza *post hoc*.

Tabela 69.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do progresji SM wg EDSS (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		GA		IFNB vs GA	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
<b>Średnia zmiana wyniku w skali EDSS</b>									
Calabrese 2012	24	93	0,20 (0,45)	48	0,30 (0,50)	-0,10 [-0,27; 0,07]	NS	ND	Ś

### 4.3.3. Zmiany w obrazie MRI

Tabela 70.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd</b>								
BEYOND <sup>a</sup>	12	684/797 (86%)	323/393 (82%)	1,31 [0,95; 1,82]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	bd	Ś
REGARD	24	186/230 (81%)	154/230 (67%)	2,09 [1,36; 3,20]	0,14 [0,06; 0,22]	8 [5; 17]	0,0005	W
<b>Brak nowych hipointensywnych zmian T1-zależnych w obrazie MRI</b>								
REGARD	24	173/230 (75%)	162/230 (70%)	1,27 [0,84; 1,92]	0,05 [-0,03; 0,13]	NS	0,29	Ś
<b>Brak nowych i powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>								
BEYOND <sup>a</sup>	12	550/797 (69%)	229/393 (58%)	1,59 [1,24; 2,05]	0,11 [0,05; 0,17]	10 [7; 21]	bd	W
REGARD	24	93/230 (40%)	86/230 (37%)	1,14 [0,78; 1,65]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS	0,51	Ś

a) Analiza *post hoc*.

Tabela 71.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		GA		IFNB vs GA	P	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
<b>Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd</b>									
REGARD <sup>ab</sup>	6	208	0,29 (0,99)	206	0,89 (2,24)	-0,60 [-0,93; -0,27]	bd	ND	W
	12	185	0,06 (0,29)	191	0,45 (1,96)	-0,39 [-0,67; -0,11]	bd	ND	W
	18	170	0,23 (1,57)	185	0,23 (0,73)	0,00 [-0,26; 0,26]	bd	ND	Ś
BEYOND	24	888	0,90 (od)	445	1,20 (bd)	-0,30 [-0,68; 0,08]	0,12	ND	Ś
Calabrese 2012	24	93	0,95 (0,95)	48	1,10 (1,00)	-0,15 [-0,49; 0,19]	bd	ND	Ś
REGARD <sup>b</sup>	24	230	0,24 (od)	230	0,41 (bd)	-0,17 [-0,26; -0,08]	0,0002	ND	W
REGARD <sup>ab</sup>	24	161	0,32 (1,45)	174	0,30 (0,98)	0,02 [-0,25; 0,29]	bd	ND	Ś
Metaanaliza <sup>c</sup>	24	1211	bd	723	bd	-0,22 [-0,47; 0,04]	bd	p = 0,5645; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
<b>Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w obrazach MRI</b>									
REGARD <sup>a</sup>	6	230	0,62 (1,57)	230	1,48 (2,93)	-0,86 [-1,29; -0,43]	bd	ND	Ś
	12	230	0,48 (1,30)	230	0,75 (1,72)	-0,27 [-0,55; 0,01]	bd	ND	Ś
	18	230	0,54 (1,65)	230	0,55 (1,59)	-0,02 [-0,32; 0,28]	bd	ND	Ś
BEYOND	24	888	3,30 (bd)	445	4,60 (bd)	-1,30 [-2,30; -0,30]	0,011	ND	Ś
Calabrese 2012	24	93	1,25 (1,05)	48	1,50 (1,00)	0,05 [-0,30; 0,40]	bd	ND	Ś
REGARD	24	230	0,67 (bd)	230	0,82 (bd)	-0,15 [-0,37; 0,07]	0,18	bd	Ś
REGARD <sup>a</sup>	24	161	0,77 (2,28)	150	0,58 (1,50)	0,19 [-0,23; 0,61]	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	1211	bd	723	bd	-0,22 [-0,65; 0,20]	bd	p = 0,0438; I <sup>2</sup> = 68%	W

- a) Wartości przwiostowe  
 b) Na pacjenta na skan.  
 c) W metaanalizie nie uwzględniono badania REGARD.

**Tabela 72.**  
 Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	Jednostka	IFNB		GA		IFNB vs GA	p	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>Objętość ognisk widocznych po wzmocnieniu Gd</b>									
BEYOND	24	mm <sup>3</sup>	888	0,12 (bd)	445	0,14 (bd)	-0,02 [-0,04; -0,004]	0,017	Ś
<b>Zmiana objętości ognisk widocznych po wzmocnieniu Gd</b>									
REGARD	24	mm <sup>3</sup>	230	-164,30 (bd)	230	-162,60 (bd)	-1,70 [-5,83; 2,43]	0,42	Ś
<b>Zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych</b>									
BEYOND	24	[%]	888	19,00 (bd)	445	25,00 (bd)	-6,00 [-9,02; -2,98]	0,0001	W
REGARD	24	mm <sup>3</sup>	230	-2416,90 (bd)	230	-1583,50 (bd)	-833,90 [-1974,99; 307,19]	0,26	Ś
<b>Zmiana objętości ognisk w obrazie MRI T1-zależnych</b>									
BEYOND	24	[%]	888	23,10 (bd)	445	40,60 (bd)	-17,50 [-100,66; 65,66]	0,68	Ś
REGARD	24	mm <sup>3</sup>	230	-667,00 (bd)	230	-377,30 (bd)	-289,70 [-826,31; 246,91]	0,29	Ś

#### 4.3.4. Jakość życia

Nie odnaleziono badań, w których raportowano dane na temat jakości życia

#### 4.3.5. Utrata z badania

Tabela 73.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do utraty z badania (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Utrata z badania ogółem</b>									
BEYOND	24	113/899 (13%)	74/448 (17%)	0,73 [0,53; 0,999]	-0,04 [-0,08; 0,001]	NS	bd	ND	\$
Calabrese 2012	24	17/110 (15%)	7/55 (13%)	1,25 [0,49; 3,23]	0,03 [-0,08; 0,14]	NS	bd	ND	\$
Metaanaliza	24	130/1009 (13%)	81/503 (16%)	0,77 [0,57; 1,04]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	bd	p = 0,2844, I <sup>2</sup> = 13%	\$
<b>Utrata z badania z powodu AE</b>									
BEYOND	24	13/888 (1%)	8/445 (2%)	0,81 [0,33; 1,97]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	bd	ND	\$

#### 4.3.6. Bezpieczeństwo

##### 4.3.6.1. Działania niepożądane ogółem

W badaniach dla porównania IFNB vs GA nie raportowano danych dotyczących odsetka pacjentów z dowolnym zdarzeniem niepożądanym.



Tabela 74.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Ciężkie AEs									
BEYOND	24	100/888 (11%)	57/445 (13%)	0,86 [0,61; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	bd	ND	S
REGARD	24	29/381 (8%)	27/375 (7%)	1,06 [0,62; 1,83]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	bd	ND	S
Metaanaliza	24	129/1269 (10%)	84/820 (10%)	0,92 [0,68; 1,23]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	bd	p = 0,5311; I <sup>2</sup> = 0%	S
AEs prowadzące do przerwania terapii									
REGARD	24	23/381 (6%)	19/375 (5%)	1,20 [0,64; 2,25]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	ND	S

## 4.3.6.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 75.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do szczegółowych działań niepożądanych (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Bezsenna									
BEYOND	24	102/888 (11%)	29/445 (7%)	1,86 [1,21; 2,86]	0,05 [0,02; 0,08]	20 [12; 53]	bd	ND	W
Ból głowy									
BEYOND	24	280/888 (32%)	122/445 (27%)	1,22 [0,95; 1,57]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS	0,13	ND	S
REGARD	24	74/381 (19%)	35/375 (9%)	2,34 [1,52; 3,60]	0,10 [0,05; 0,15]	9[6; 19]	<0,0001	ND	W
Metaanaliza	24	354/1269 (28%)	157/820 (19%)	1,65 [0,87; 3,12]	0,07 [0,01; 0,13]	14 [7; 91]	bd	p = 0,0103; I <sup>2</sup> = 85%	W



Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Ból mięśni</b>									
REGARD	24	22/381 (6%)	8/375 (2%)	2,81 [1,24; 6,40]	0,04 [0,01; 0,06]	27 [15; 113]	0,01	ND	W
<b>Ból nóg i ramion</b>									
BEYOND	24	95/888 (11%)	57/445 (13%)	0,82 [0,57; 1,16]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	0,27	ND	Ś
<b>Ból w plecach</b>									
BEYOND	24	103/888 (12%)	51/445 (11%)	1,01 [0,71; 1,45]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	1,0	ND	Ś
REGARD	24	25/381 (7%)	26/375 (7%)	0,94 [0,53; 1,66]	0,00 [-0,04; 0,03]	NS	0,9	ND	Ś
Metaanaliza	24	128/1269 (10%)	77/820 (9%)	0,99 [0,73; 1,34]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	bd	p = 0,8320; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
<b>Bóle stawów</b>									
BEYOND	24	121/888 (14%)	49/445 (11%)	1,27 [0,90; 1,82]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	0,19	ND	Ś
REGARD	24	18/381 (5%)	22/375 (6%)	0,80 [0,42; 1,51]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	0,52	ND	Ś
Metaanaliza	24	139/1269 (11%)	71/820 (9%)	1,14 [0,84; 1,55]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	bd	p = 0,2061; I <sup>2</sup> = 37%	Ś
<b>Depresja</b>									
BEYOND	24	151/888 (17%)	64/445 (14%)	1,22 [0,89; 1,68]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	0,24	ND	Ś
REGARD	24	30/381 (8%)	22/375 (6%)	1,37 [0,78; 2,42]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,32	ND	Ś
Metaanaliza	24	181/1269 (14%)	86/820 (10%)	1,25 [0,95; 1,65]	0,02 [-0,005; 0,05]	NS	bd	p = 0,7246; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
<b>Drętwienie</b>									
BEYOND	24	122/888 (14%)	69/445 (16%)	0,87 [0,63; 1,20]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	0,41	ND	Ś



Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Duszność</b>									
REGARD	24	4/381 (1%)	22/375 (6%)	0.17 [0.06; 0.50]	-0.05 [-0.07; -0.02]	21 [14; 45]	0,0002	ND	W
<b>Gorączka</b>									
BEYOND	24	80/888 (9%)	20/445 (4%)	2.10 [1.27; 3.48]	0.05 [0.02; 0.07]	22 [13; 54]	0.003	ND	W
REGARD	24	23/381 (6%)	14/375 (4%)	1.66 [0.84; 3.27]	0.02 [-0.01; 0.05]	NS	0,18	ND	Ś
Metaanaliza	24	103/1269 (8%)	34/820 (4%)	1.95 [1.30; 2.91]	0.04 [0.02; 0.06]	27 [17; 61]	bd	p = 0,5794; I <sup>2</sup> = 0%	W
<b>Grypa</b>									
BEYOND	24	96/888 (11%)	46/445 (10%)	1.05 [0.73; 1.52]	0.00 [-0.03; 0.04]	NS	0.85	ND	Ś
REGARD	24	18/381 (5%)	22/375 (6%)	0.80 [0.42; 1.51]	-0.01 [-0.04; 0.02]	NS	0.52	ND	Ś
Metaanaliza	24	114/1269 (9%)	68/820 (8%)	0.98 [0.71; 1.35]	0.00 [-0.03; 0.02]	NS	bd	p = 0,4604; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
<b>Hiposteza</b>									
BEYOND	24	78/888 (9%)	45/445 (10%)	0.86 [0.58; 1.26]	-0.01 [-0.05; 0.02]	NS	0.42	ND	Ś
<b>≥1 hospitalizacja z powodu SM</b>									
BEYOND	24	178/888 (20%)	87/445 (19%)	1.03 [0.77; 1.37]	0.00 [-0.04; 0.05]	NS	0.89	ND	Ś
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>									
BEYOND	24	79/888 (9%)	48/445 (11%)	0.81 [0.55; 1.18]	-0.02 [-0.05; 0.02]	NS	bd	ND	Ś
REGARD	24	15/381 (4%)	27/375 (7%)	0.53 [0.28; 1.01]	-0.03 [-0.07; 0.00002]	NS	0,06	ND	Ś
Metaanaliza	24	94/1269 (7%)	75/820 (9%)	0.72 [0.52; 0.997]	-0.02 [-0.05; 0.0003]	NS	bd	p = 0,2672; I <sup>2</sup> = 19%	Ś

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Infekcje układu moczowego</b>									
BEYOND	24	91/888 (10%)	47/445 (11%)	0,97 [0,67; 1,40]	0,00 [-0,04; 0,03]	NS	0,85	ND	Ś
REGARD	24	17/381 (4%)	20/375 (5%)	0,83 [0,43; 1,61]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	0,62	ND	Ś
Metaanaliza	24	108/1269 (9%)	67/820 (8%)	0,93 [0,67; 1,29]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	bd	p = 0,6916; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
<b>Myśli samobójcze</b>									
BEYOND	24	98/888 (11%)	49/445 (11%)	1,00 [0,70; 1,44]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	bd	ND	Ś
<b>Niepokój</b>									
REGARD	24	21/381 (6%)	11/375 (3%)	1,93 [0,92; 4,06]	0,03 [-0,003; 0,05]	NS	0,1	ND	Ś
<b>Nudności</b>									
BEYOND	24	83/888 (9%)	49/445 (11%)	0,83 [0,57; 1,21]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	0,33	ND	Ś
REGARD	24	25/381 (7%)	28/375 (7%)	0,87 [0,50; 1,52]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	0,67	ND	Ś
Metaanaliza	24	108/1269 (9%)	77/820 (9%)	0,84 [0,62; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	bd	p = 0,8991; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
<b>Objawy grypopodobne</b>									
BEYOND	24	359/888 (40%)	25/445 (6%)	11,40 [7,45; 17,44]	0,35 [0,31; 0,39]	2 [2; 3]	<0,0001	ND	W
REGARD	24	119/381 (31%)	5/375 (1%)	33,61 [13,55; 83,39]	0,30 [0,25; 0,35]	3 [2; 3]	<0,0001	ND	W
Metaanaliza	24	478/1269 (38%)	30/820 (4%)	18,14 [6,29; 52,36]	0,33 [0,28; 0,37]	3 [2; 3]	bd	p = 0,0328; I <sup>2</sup> = 78%	W
<b>Podniesiony poziom ALP</b>									
REGARD	24	19/381 (1,5%)	13/375 (3%)	1,46 [0,71; 3,00]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	bd	ND	Ś



Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Podniesiony poziom kinazy kreatyninowej</b>									
REGARD	24	12/381 (3%)	6/375 (5%)	2.00 [0.74; 5.39]	0.02 [-0.01; 0.04]	NS	bd	ND	Ś
<b>Reakcje w miejscu iniekcji ogółem</b>									
BEYOND	24	194/888 (22%)	107/445 (24%)	0.88 [0.67; 1.16]	-0.02 [-0.07; 0.03]	NS	0.37	ND	Ś
<b>Reakcje w miejscu iniekcji – ból</b>									
BEYOND	24	74/888 (8%)	74/445 (17%)	0.46 [0.32; 0.64]	-0.08 [-0.12; -0.04]	13 [9; 23]	<0.0001	ND	W
REGARD	24	47/381 (12%)	53/375 (14%)	0.85 [0.56; 1.30]	-0.02 [-0.07; 0.03]	NS	0.52	ND	Ś
Metaanaliza	24	121/1269 (10%)	127/820 (15%)	0.62 [0.33; 1.14]	-0.05 [-0.12; 0.01]	NS	bd	p = 0,0235, I <sup>2</sup> = 81%	Ś
<b>Reakcje w miejscu iniekcji – jakkolwiek reakcja</b>									
BEYOND	24	427/888 (48%)	259/445 (58%)	0.67 [0.53; 0.84]	-0.10 [-0.16; -0.04]	10 [7; 23]	0,0005	ND	W
<b>Reakcje w miejscu iniekcji – krwiak</b>									
REGARD	24	33/381 (9%)	38/375 (10%)	0.84 [0.52; 1,37]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS	0,54	ND	Ś
<b>Reakcje w miejscu iniekcji – reakcja natychmiastowa</b>									
REGARD	24	0/381 (0%)	19/375 (5%)	0,02 [0,001; 0,40]	-0,05 [-0,07; -0,03]	20 [14; 36]	<0,0001	ND	W
<b>Reakcje w miejscu iniekcji – obrzęk</b>									
BEYOND	24	162/888 (18%)	79/445 (18%)	1.03 [0.77; 1,39]	0.00 [-0,04; 0,05]	NS	0,88	ND	Ś
REGARD	24	121/381 (32%)	114/375 (30%)	1,07 [0,78; 1,45]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS	0,7	ND	Ś
Metaanaliza	24	283/1269 (22%)	193/820 (24%)	1.05 [0,85; 1,30]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	bd	p = 0,8900; I <sup>2</sup> = 0%	Ś

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Reakcje w miejscu iniekcji – opuchlizna</b>									
BEYOND	24	10/888 (1%)	16/445 (4%)	0,31 [0,14; 0,68]	-0,02 [-0,04; -0,01]	41 [24; 166]	0,005	ND	W
REGARD	24	4/381 (1%)	42/375 (11%)	0,08 [0,03; 0,24]	-0,10 [-0,14; -0,07]	10 [8; 15]	<0,0001	ND	W
Metaanaliza	24	14/1269 (1%)	58/820 (7%)	0,17 [0,04; 0,62]	-0,06 [-0,14; 0,02]	NS	bd	p = 0,0446; I <sup>2</sup> = 75%	Ś
<b>Reakcje w miejscu iniekcji – podrażnienie</b>									
BEYOND	24	11/888 (1%)	13/445 (3%)	0,42 [0,19; 0,94]	-0,02 [-0,03; 0,0004]	NS	0,047	ND	Ś
REGARD	24	9/381 (2%)	25/375 (7%)	0,34 [0,16; 0,74]	-0,04 [-0,07; -0,01]	24 [14; 74]	0,005	ND	W
Metaanaliza	24	20/1269 (2%)	38/820 (5%)	0,37 [0,21; 0,65]	-0,03 [-0,04; -0,01]	37 [24; 88]	bd	p = 0,7162; I <sup>2</sup> = 0%	W
<b>Reakcje w miejscu iniekcji – stwardnienie</b>									
BEYOND	24	7/888 (1%)	20/445 (4%)	0,17 [0,07; 0,40]	-0,04 [-0,06; -0,02]	27 [18; 59]	<0,0001	ND	W
<b>Reakcje w miejscu iniekcji – świąd</b>									
BEYOND	24	11/888 (1%)	34/445 (8%)	0,15 [0,08; 0,30]	-0,06 [-0,09; -0,04]	16 [12; 27]	<0,0001	ND	W
REGARD	24	8/381 (2%)	75/375 (20%)	0,09 [0,04; 0,18]	-0,18 [-0,22; -0,14]	6 [5; 8]	<0,0001	ND	W
Metaanaliza	24	19/1269 (1%)	109/820 (13%)	0,11 [0,07; 0,18]	-0,11 [-0,13; -0,09]	10 [8; 12]	bd	p = 0,2635; I <sup>2</sup> = 20%	W
<b>Samobójstwa</b>									
REGARD	24	1/381 (0%)	0/375 (0%)	2,96 [0,12; 72,91]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	bd	ND	Ś

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Wzrost poziomu ALT</b>									
BEYOND	24	99/888 (11%)	16/445 (4%)	3,36 [1,96; 5,78]	0,08 [0,05; 0,10]	13 [9; 20]	<0,0001	ND	W
REGARD	24	21/381 (6%)	5/375 (1%)	4,32 [1,61; 11,57]	0,04 [0,02; 0,07]	23 [14; 62]	0,002	ND	W
Metaanaliza	24	120/1269 (9%)	21/820 (3%)	3,56 [2,21; 5,72]	0,06 [0,04; 0,08]	16 [12; 23]	bd	p = 0,6639 I <sup>2</sup> = 0%	W
<b>Wzrost poziomu AST</b>									
BEYOND	24	76/888 (9%)	11/445 (2%)	3,69 [1,94; 7,02]	0,06 [0,04; 0,08]	18 [11; 26]	<0,0001	ND	W
<b>Wzrost poziomu GGT</b>									
BEYOND	24	57/888 (6%)	4/445 (1%)	7,56 [2,73; 20,98]	0,06 [0,04; 0,07]	18 [13; 27]	<0,0001	ND	W
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>									
BEYOND	24	162/888 (18%)	107/445 (24%)	0,70 [0,53; 0,93]	-0,06 [-0,11; -0,01]	18 [10; 92]	0,014	ND	W
REGARD	24	34/381 (9%)	44/375 (12%)	0,74 [0,46; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	0,23	ND	Ś
Metaanaliza	24	196/1269 (15%)	151/820 (18%)	0,71 [0,56; 0,91]	-0,05 [-0,08; -0,01]	22 [13; 77]	bd	p = 0,8727 I <sup>2</sup> = 0%	W
<b>Zapalenie zatok</b>									
REGARD	24	18/381 (5%)	29/375 (8%)	0,59 [0,32; 1,08]	-0,03 [-0,06; 0,004]	NS	0,1	ND	Ś
<b>Zmęczenie</b>									
BEYOND	24	193/888 (22%)	95/445 (21%)	1,02 [0,78; 1,35]	0,00 [-0,04; 0,05]	NS	0,89	ND	Ś
<b>Zmiany poziomu ALT</b>									
REGARD	24	29/381 (8%)	9/375 (2%)	3,35 [1,56; 7,18]	0,05 [0,02; 0,08]	19 [12; 46]	bd	ND	W

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
<b>Zmiany poziomu AST</b>									
REGARD	24	37/381 (10%)	16/375 (4%)	2,41 [1,32; 4,42]	0,05 [0,02; 0,09]	18 [11; 54]	bd	ND	W



## 4.4. Wyniki porównania FNG vs PLC

### 4.4.1. Rzuty choroby

Tabela 76.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

Ct [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>Roczna częstość rzutów ogółem<sup>a</sup></b>							
24	425	0,18 (0,37)	418	0,40 (0,68)	-0,22 [-0,29; -0,15]	<0,001	W
<b>Roczna częstość rzutów ogółem z uwzględnieniem rzutów niepotwierdzonych</b>							
24	425	0,29 (0,47)	418	0,62 (0,88)	-0,33 [-0,43; -0,23]	<0,001	Ś
24 <sup>b</sup>	420	0,29 (0,52)	414	0,64 (0,99)	-0,35 [-0,46; -0,24]	<0,001	Ś
<b>Roczna częstość rzutów poważnych</b>							
24	425	0,012 (bd)	418	0,044 (bd)	-0,03 [-0,05; -0,01]	<0,001	W
<b>Roczna częstość rzutów wymagających podania sterydów</b>							
24	425	0,167 (bd)	418	0,384 (bd)	-0,22 [-0,35; -0,09]	<0,001	W
<b>Roczna częstość rzutów wymagających hospitalizacji</b>							
24	425	0,072 (bd)	418	0,178 (bd)	-0,11 [-0,17; -0,04]	<0,001	W

a) Analiza w odniesieniu do rzutów potwierdzonych.  
b) Analiza PP.

Tabela 77.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

Ol [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Pacjenci wolni od rzutów SM<sup>a</sup></b>							
12 <sup>b</sup>	337/425 (79%)	255/418 (61%)	2,45 [1,80; 3,32]	0,18 [0,12; 0,24]	6 [5; 9]	bd	Ś
24	299/425 (70%) <sup>c</sup>	191/418 (46%)	2,82 [2,12; 3,74]	0,25 [0,18; 0,31]	5 [4; 6]	<0,001	W
<b>Pacjenci z ciężkimi rzutami SM<sup>c</sup></b>							
24	4/425 (<1%)	1/418 (<1%)	3,96 [0,44; 35,60]	0,01 [-0,003; 0,02]	NS	bd	Ś

a) Estymacja z krzywej Kaplan-Meiera.  
b) Dane z wykresu.  
c) Raportowane jako działania niepożądane, uwzględniają rzuty bądź dowolne pogorszenie SM.



**Tabela 78.**  
**Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na prośbę EMA**

Populacja	Podgrupa	Definicja
SOT	Podgrupa A	Pacjenci, leczeni IFNB w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, u których w czasie roku poprzedzającego udział w badaniu występowała taka sama lub większa liczba rzutów niż w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania
	Podgrupa B <sup>a</sup>	Pacjenci, leczeni LMPCh w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, u których w czasie roku poprzedzającego udział w badaniu występowała taka sama lub większa liczba rzutów niż w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania
	Podgrupa C	Pacjenci, leczeni IFNB w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, u których wystąpił $\geq 1$ rzutów w ciągu ostatniego roku, oraz u których stwierdzono obecność $\geq 1$ powiększających się zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd lub $\geq 9$ zmian T2-zależnych na początku badania
	Podgrupa D <sup>a</sup>	Pacjenci, leczeni LMPCh w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, u których wystąpił $\geq 1$ rzutów w ciągu ostatniego roku, oraz u których stwierdzono obecność $\geq 1$ powiększających się zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd lub $\geq 9$ zmian T2-zależnych na początku badania
RES	Podgrupa E	Pacjenci wcześniej nieleczeni, z szybko postępującą chorobą definiowaną jako obecność $\geq 2$ rzutów w ciągu roku przed rozpoczęciem badania oraz $\geq 1$ powiększającej się zmiany po wzmocnieniu gadolinem przed rozpoczęciem badania

a) Definicja zmodyfikowana przez EMA – modyfikacja polegała na uwzględnieniu leczenia wszystkim LMPCh a nie tylko IFNB

Tabela 79. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rocznej częstości rzutów

Kategoria	Podgrupa	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	Porównanie podgrup	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Aktywność choroby	Grupa A*	24 mies.	57	0,19 (0,35)	52	0,56 (0,85)	-0,47 [-0,72; -0,22]	BD	p = 0,703	W
	Grupa B*	24 mies.	84	0,22 (0,39)	80	0,57 (0,78)	-0,35 [-0,54; -0,16]	BD		W
	Grupa C*	24 mies.	60	0,24 (0,44)	54	0,63 (0,85)	-0,39 [-0,64; -0,14]	BD		W
	Grupa D*	24 mies.	90	0,26 (0,47)	79	0,54 (0,73)	-0,28 [-0,47; -0,09]	BD		W
	Grupa E*	24 mies.	48	0,24 (0,43)	37	0,74 (0,92)	-0,50 [-0,82; -0,18]	BD		W
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>a</sup> (rok przed skringiem)	>1	24 mies.	160	0,26 (0,45)	155	0,70 (0,85)	-0,44 [-0,59; -0,29]	BD	p = 0,002	W
	≤1	24 mies.	265	0,19 (0,33)	263	0,36 (0,54)	-0,17 [-0,25; -0,09]	BD		W
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>a</sup> (2 lata przed skringiem)	>2	24 mies.	109	0,31 (0,48)	117	0,61 (0,80)	-0,30 [-0,47; -0,13]	BD	p = 0,844	W
	2	24 mies.	188	0,21 (0,38)	172	0,47 (0,67)	-0,26 [-0,37; -0,15]	BD		W
	1	24 mies.	127	0,14 (0,29)	129	0,38 (0,55)	-0,24 [-0,35; -0,13]	BD		W
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	24 mies.	62	0,24 (0,41)	72	0,71 (0,91)	-0,47 [-0,70; -0,24]	BD	p = 0,053	W
	≤3,5	24 mies.	363	0,21 (0,39)	346	0,44 (0,62)	-0,23 [-0,31; -0,15]	BD		W
Objętość zmian T2-zależnych <sup>a</sup>	>3300 mm <sup>3</sup>	24 mies.	212	0,28 (0,44)	210	0,58 (0,77)	-0,30 [-0,42; -0,18]	BD	p = 0,360	W
	≤3300 mm <sup>3</sup>	24 mies.	212	0,15 (0,30)	206	0,38 (0,58)	-0,23 [-0,32; -0,14]	BD		W
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem <sup>a</sup>	≥1	24 mies.	161	0,28 (0,45)	154	0,70 (0,88)	-0,42 [-0,58; -0,26]	BD	p = 0,009	W
	0	24 mies.	263	0,18 (0,33)	262	0,36 (0,54)	-0,18 [-0,26; -0,10]	BD		W
Wcześniejsza terapia <sup>b</sup>	Leczeni	24 mies.	181	0,28 (0,48)	169	0,53 (0,73)	-0,25 [-0,38; -0,12]	BD	p = 0,620	W

Kategoria	Podgrupa	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	Porównanie podgrup	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
	Nieleczeni	24 mies.	244	0,17 (0,32)	249	0,46 (0,64)	-0,29 [-0,38; -0,20]	BD		W
	Nieleczeni IFNB	24 mies.	298	bd	303	bd	0,39 [0,30; 0,51] <sup>c</sup>	BD	p = 0,306	W
	Leczeni IFNB	24 mies.	127	bd	115	bd	0,53 [0,37; 0,77] <sup>c</sup>	BD		W
Utrata z badania z powodu braku skuteczności	TAK	24 mies.	41	bd	38	bd	0,31 [-0,16; 0,60]	BD	p = 0,349	W
	NIE	24 mies.	383	bd	380	bd	0,46 [0,37; 0,58]	BD		W
Płeć	Mężczyźni	24 mies.	129	0,18 (0,38)	120	0,56 (0,75)	-0,38 [-0,53; -0,23]	BD	p = 0,065	W
	Kobiety	24 mies.	296	0,23 (0,39)	298	0,45 (0,62)	-0,22 [-0,30; -0,14]	BD		W
Wiek	>40 r.ż.	24 mies.	143	0,28 (0,49)	156	0,37 (0,54)	-0,09 [-0,21; 0,03]	BD	p = 0,0003	Ś
	≤40 r.ż.	24 mies.	282	0,18 (0,34)	262	0,56 (0,78)	-0,38 [-0,48; -0,28]	BD		W

\* ) Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na prośbę EMA zamieszczono w Tabeli 78

a) W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów dla których możliwa była kategoryzacja.

b) Pacjentów uznawano za wcześniej leczonych jeśli kiedykolwiek przed rozpoczęciem badania otrzymywali LMPCh

c) Stosunek współczynników ARR wyniki na podstawie danych z duplikacji



Tabela 80.  
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutu SM<sup>d</sup>

Kategoria	Podgrupa	FNG (N)	PLC (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] <sup>b</sup>	p	Porównanie podgrup
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>b</sup> (rok przed skriningiem)	>1	160	155	0,37 [0,27; 0,51]	<0,0001	ND
	≤1	265	263	0,52 [0,39; 0,69]	<0,0001	
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>a</sup> (2 lata przed skriningiem)	>2	109	117	0,50 [0,34; 0,72]	0,0003	ND
	2	188	172	0,45 [0,32; 0,63]	<0,0001	
	1	127	129	0,37 [0,24; 0,58]	<0,0001	
Wyjściowy wynik EDSS	≤3,5	363	346	0,48 [0,38; 0,60]	<0,0001	ND
	>3,5	62	72	0,34 [0,20; 0,58]	<0,0001	
Objętość zmian T2-zależnych <sup>a</sup>	≤3300 mm <sup>2</sup>	212	206	0,40 [0,29; 0,57]	<0,0001	ND
	>3300 mm <sup>3</sup>	212	210	0,47 [0,36; 0,63]	<0,0001	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem <sup>a</sup>	0	263	262	0,48 [0,36; 0,65]	<0,0001	ND
	≥1	161	154	0,40 [0,29; 0,55]	<0,0001	
Wcześniejsza terapia <sup>c</sup>	TAK	181	169	0,54 [0,39; 0,74]	<0,0001	ND
	NIE	244	249	0,36 [0,27; 0,49]	<0,0001	
Płeć	K	296	298	0,50 [0,39; 0,65]	<0,0001	ND
	M	129	120	0,33 [0,22; 0,50]	<0,0001	
Wiek	≤40	282	262	0,33 [0,25; 0,43]	<0,0001	ND
	>40	143	156	0,76 [0,54; 1,09]	0,13	

a) Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania Devonshire 2012.

b) W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów dla których możliwa była kategoryzacja.

c) Pacjentów uznawano za wcześniej leczonych jeśli kiedykolwiek przed rozpoczęciem badania otrzymywali LMPCh.

#### 4.4.2. Przebieg choroby wg EDSS

Tabela 81.  
Definicje progresji lub poprawy przebiegu choroby wg EDSS w badaniu FREEDOMS

Punkt końcowy	Definicja
Utrwalona progresja SM	Potwierdzony po 3 mies. (12 tyg.) wzrost punktacji wg EDSS o 1,0 lub o 0,5 pkt. jeśli poziom wyjściowy EDSS był równy 5.5. przy braku rzutów w czasie oceny oraz u pacjentów z wszystkimi pomiarami EDSS
Utrzymująca się progresja SM	Utrzymujący się przez okres 24 mies. lub do momentu zakończenia udziału w badaniu wzrost punktacji w skali EDSS przy pomiarach dokonywanych co 3 lub 6 mies.

Tabela 82.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane dichotomiczne)

Czas trwania progresji	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrwalona progresja SM <sup>a</sup>							
≥12 tyg.	75/425 (18%)	101/418 (24%)	0.67 [0.48; 0.94]	-0.07 [-0.12; -0.01]	16 [9; 97]	0.03	W
≥24 tyg.	53/425 (12%)	79/418 (19%)	0.61 [0.42; 0.89]	-0.06 [-0.11; -0.02]	16 [9; 66]	0.01	W

a) Skumulowane prawdopodobieństwo wg Kaplan-Meiera.

Tabela 83.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane dichotomiczne)

Okres dokonywania pomiaru	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrzymująca się progresja SM <sup>a</sup>							
co 3 mies.	bd/425	bd/418	HR = 0,61 [bd]	bd	bd	<0,01	§
co 6 mies.	bd/425	bd/418	HR = 0,60 [bd]	bd	bd	0,01	§

a) Skumulowane prawdopodobieństwo wg Kaplan-Meiera

Tabela 84.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS							
24	425	0.00 (0.88)	418	0.13 (0.94)	0.13 [-0.25; 0.01]	0.002	W

Tabela 85. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utrwalonej przez 12 tyg. progresji (dane dichotomiczne)

Kategorie	Podgrupa	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p	Porównanie podgrup	G
Aktywność choroby <sup>a</sup>	Grupa A	24 mies.	9/57 (16%)	13/52 (25%)	0,56 [0,22; 1,45]	-0,09 [-0,24; 0,06]	NS	BD	p = 0,997	S
	Grupa B	24 mies.	13/84 (15%)	20/80 (25%)	0,55 [0,25; 1,20]	-0,10 [-0,22; 0,03]	NS	BD		S
	Grupa C	24 mies.	10/60 (17%)	13/54 (24%)	0,63 [0,25; 1,59]	-0,07 [-0,22; 0,07]	NS	BD		S
	Grupa D	24 mies.	14/90 (16%)	21/79 (27%)	0,51 [0,24; 1,09]	-0,11 [-0,23; 0,01]	NS	BD		S
	Grupa E	24 mies.	7/48 (15%)	8/37 (22%)	0,62 [0,20; 1,90]	-0,07 [-0,24; 0,10]	NS	BD		S
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>a</sup> (rok przed skringiem)	>1	24 mies.	27/160 (17%)	38/155 (25%)	0,63 [0,36; 1,09]	-0,08 [-0,17; 0,01]	NS	BD	p = 0,766	S
	≤1	24 mies.	48/265 (18%)	63/263 (24%)	0,70 [0,46; 1,07]	-0,06 [-0,13; 0,01]	NS	BD		S
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>a</sup> (2 lata przed skringiem)	>2	24 mies.	16/109 (15%)	34/117 (29%)	<b>0,42 [0,22; 0,82]</b>	-0,14 [-0,25; -0,04]	7 [5; 27]	BD	p = 0,161	W
	2	24 mies.	36/188 (19%)	42/172 (24%)	0,73 [0,44; 1,21]	-0,05 [-0,14; 0,03]	NS	BD		S
	1	24 mies.	24/127 (19%)	24/129 (19%)	1,02 [0,54; 1,91]	0,03 [-0,09; 0,10]	NS	BD		S
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	24 mies.	10/62 (16%)	26/72 (36%)	<b>0,34 [0,15; 0,78]</b>	-0,20 [-0,34; -0,06]	6 [3; 18]	BD	p = 0,069	W
	≤3,5	24 mies.	65/363 (18%)	75/346 (22%)	0,79 [0,54; 1,14]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	BD		S
Objętość zmian T2-zależnych <sup>a</sup>	>3300 mm3	24 mies.	39/212 (18%)	59/210 (28%)	<b>0,58 [0,36; 0,91]</b>	-0,10 [-0,18; -0,02]	11 [6; 60]	BD	p = 0,312	W
	≤3300 mm3	24 mies.	36/212 (17%)	41/206 (20%)	0,82 [0,50; 1,35]	-0,03 [-0,10; 0,05]	NS	BD		S
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem <sup>a</sup>	≥1	24 mies.	27/161 (17%)	40/154 (26%)	<b>0,57 [0,33; 0,99]</b>	-0,09 [-0,18; -0,002]	11 [6; 529]	BD	p = 0,441	W
	0	24 mies.	48/263 (18%)	60/262 (23%)	0,75 [0,49; 1,15]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS	BD		S
Wcześniejsza terapia <sup>b</sup>	Leczeni	24 mies.	36/181 (20%)	40/169 (24%)	0,80 [0,48; 1,33]	-0,04 [-0,12; 0,05]	NS	BD	p = 0,377	S
	Nieleczeni	24 mies.	39/244 (16%)	61/249 (24%)	<b>0,59 [0,37; 0,92]</b>	-0,09 [-0,16; -0,01]	12 [7; 69]	BD		W

Kategorie	Podgrupa	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p	Porównanie podgrup	G
Płeć	Mężczyźni	24 mies.	17/129 (13%)	30/120 (25%)	<b>0,46 [0,24; 0,88]</b>	-0,12 [-0,22; -0,02]	9 [5; 48]	BD	p = 0,196	<b>W</b>
	Kobiety	24 mies.	57/296 (19%)	71/298 (24%)	0,76 [0,51; 1,13]	-0,05 [-0,11; 0,02]	NS	BD		Ś
Wiek	>40 r.z.	24 mies.	31/143 (22%)	45/156 (29%)	0,68 [0,40; 1,16]	-0,07 [-0,17; 0,03]	NS	BD	p = 0,903	Ś
	≤40 r.z.	24 mies.	45/282 (16%)	55/262 (21%)	0,71 [0,46; 1,11]	-0,05 [-0,12; 0,01]	NS	BD		Ś

\*) Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na prośbę EMA zamieszczono w Tabeli 78

a) W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów dla których możliwa była kategoryzacja

b) Pacjentów uznawano za wcześniej leczonych jeśli kiedykolwiek przed rozpoczęciem badania otrzymywali LMPCh



Tabela 86  
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji SM<sup>a</sup>

Kategoria	Podgrupa	FNG (N)	PLC (N)	HR [95% CI] <sup>b</sup>	p	Porównanie podgrup <sup>d</sup>
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>b</sup> (rok przed skriningiem)	>1	160	155	0,62 [0,37; 1,05]	0,075	p = 0,716
	≤1	265	263	0,70 [0,47; 1,03]	0,070	
Liczba rzutów SM w wywiadzie <sup>a</sup> (2 lata przed skriningiem)	>2	109	117	<b>0,40 [0,21; 0,77]</b>	0,0058	p = 0,227
	2	188	172	0,71 [0,44; 1,13]	0,15	
	1	127	129	0,84 [0,46; 1,52]	0,56	
Wyjściowy wynik EDSS	≤3,5	363	346	0,77 [0,55; 1,09]	0,15	p = 0,054
	>3,5	62	72	<b>0,32 [0,14; 0,73]</b>	0,0066	
Objętość zmian T2-zależnych <sup>a</sup>	≤3300 mm <sup>3</sup>	212	206	0,85 [0,53; 1,36]	0,50	p = 0,257
	>3300 mm <sup>3</sup>	212	210	<b>0,59 [0,38; 0,90]</b>	0,015	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem <sup>a</sup>	0	263	262	0,75 [0,50; 1,11]	0,14	p = 0,565
	≥1	161	154	0,62 [0,37; 1,04]	0,071	
Wczesniejsza terapia <sup>c</sup>	TAK	181	169	0,70 [0,43; 1,14]	0,15	p = 0,746
	NIE	244	249	<b>0,63 [0,41; 0,95]</b>	0,030	
Płeć	K	296	298	0,77 [0,53; 1,10]	0,15	p = 0,116
	M	129	120	<b>0,43 [0,22; 0,81]</b>	0,0097	
Wiek	≤40	282	262	0,68 [0,45; 1,02]	0,062	p = 0,791
	>40	143	156	0,74 [0,46; 1,19]	0,22	

a. Wyniki analizy przeprowadzonej na podstawie estymacji Kapiana-Meiera przez autorów badania Devonshire 2012.

b. W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów dla których możliwa była kategoryzacja.

c. Pacjentów uznawano za wczesniej leczonych jeśli kiedykolwiek przed rozpoczęciem badania otrzymywali LMPCh.

d. Obliczenia własne.

#### 4.4.3. Zmiany w obrazie MRI

Tabela 87.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne)

O [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd<sup>a</sup></b>							
6 <sup>b</sup>	bd (90%)	bd (62%)	bd	bd	bd	<0,001	<b>S</b>
12	348/394 (88%)	229/356 (64%)	4,20 [2,88; 6,11]	0,24 [0,18; 0,30]	5 [4; 6]	<0,001	<b>W</b>
24	329/369 (89%)	216/332 (65%)	4,42 [2,97; 6,58]	0,24 [0,18; 0,30]	5 [4; 6]	<0,001	<b>W</b>
<b>Brak nowych lub powiększających się zmian T2 zależnych widocznych w obrazach MRI<sup>a</sup></b>							
12	230/401 (57%)	97/367 (26%)	3,74 [2,76; 5,08]	0,31 [0,24; 0,38]	4 [3; 5]	<0,001	<b>W</b>
24	187/370 (51%)	72/339 (21%)	3,79 [2,72; 5,27]	0,29 [0,23; 0,36]	4 [3; 5]	<0,001	<b>W</b>



Brak zmian po wzmocnieniu Gd oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2 zależnych widocznych w obrazach MRI <sup>a</sup>						
12	226/394 (57%)	96/354 (27%)	3,62 [2,66; 4,92]	0,30 [0,24; 0,37]	4 [3; 5]	<0,001 W
24	186/367 (51%)	69/328 (21%)	3,86 [2,76; 5,39]	0,30 [0,23; 0,36]	4 [3; 5]	<0,001 W

a) Z analizy wykluczono wszystkie pomiary zebrane w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu SM wymagającego podania sterydów.  
b) Dane z wykresu, brak danych dotyczących liczebności analizowanej populacji.

Tabela 88.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd <sup>a</sup>							
6	403	0,20 (0,80)	373	1,30 (3,40)	-1,10 [-1,45; -0,75]	<0,001	W
12	394	0,20 (1,40)	356	1,10 (2,20)	-0,90 [-1,17; -0,63]	<0,001	W
24	369	0,20 (0,80)	332	1,10 (2,40)	-0,90 [-1,17; -0,63]	<0,001	W
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2 zależnych widocznych w obrazach MRI <sup>a</sup>							
6	408	1,00 (2,60)	394	3,60 (7,90)	-2,60 [-3,42; -1,78]	<0,001	W
12	401	1,60 (4,50)	367	5,50 (8,00)	-3,90 [-4,83; -2,97]	<0,001	W
24	370	2,50 (7,20)	339	9,80 (13,2)	-7,30 [-8,89; -5,71]	<0,001	W

a) Z analizy wykluczono wszystkie pomiary zebrane w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu SM wymagającego podania sterydów

Tabela 89.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	Jedn.	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Objętość zmian widocznych po wzmocnieniu Gd								
6	mm <sup>3</sup>	403	26,00 (153,00)	373	142,00 (415,00)	-116,00 [-160,69; -71,31]	<0,001	W
12	mm <sup>3</sup>	394	39,00 (276,00)	356	135,00 (340,00)	-96,00 [-140,61; -51,39]	<0,001	W
24	mm <sup>3</sup>	369	39,00 (245,00)	332	149,00 (439,00)	-110,00 [-163,43; -56,57]	<0,001	W
Zmiana objętości ognisk T2 zależnych widocznych w obrazach MRI								
12	mm <sup>3</sup>	401	-153,00 (1972,00)	365	526 (1559,00)	-679,00 [-929,67; -428,33]	<0,001	W
	[%]	397	3,40 (35,20)	361	18,7 (80,50)	15,30 [-24,30; 6,30]	<0,001	W
24	mm <sup>3</sup>	372	-24,00 (2360,00)	342	1045,00 (2716,00)	-1069,00 [-1443,66; -694,34]	<0,001	W
	[%]	368	10,60 (103,5)	339	33,80 (106,90)	23,20 [-38,73; 7,67]	<0,001	W
Zmiana objętości ognisk T1 zależnych widocznych w obrazach MRI								
24	mm <sup>3</sup>	372	33,00 (536,00)	340	173,00 (690,00)	-140,00 [-231,36; -48,64]	<0,001	W

[%]	346	8,80 (76,30)	305	50,70 (388,30)	-41,90 [-86,21; 2,41]	0,06	§
-----	-----	--------------	-----	----------------	-----------------------	------	---

Tabela 90.

Analiza w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI

Kategoria	Podgrupa*	Nb vs Nk	Zmiany wzmożone Gd <sup>a</sup>			Zmiany T2-zależne <sup>a</sup>		
			FNG	PLC	p (IS/NS) <sup>b</sup>	FNG	PLC	p (IS/NS) <sup>b</sup>
Aktywność choroby	Grupa A	BD	0,15	0,88	0,009 (IS)	2,21	12,05	<0,001 (IS)
	Grupa C	BD	0,11	0,65	0,022 (IS)	2,75	13,67	<0,001 (IS)
	Grupa F	BD	0,55	1,29	0,143 (NS)	6,30	17,23	0,01 (IS)

\* Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc zamieszczono w Tabeli 78

<sup>a</sup> Nie podano rodzaju zmiany

<sup>b</sup> Wyniki analizy statystycznej przeprowadzono w badaniu Radue 2012

#### 4.4.4. Jakość życia

Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia dla porównania fingolimodu z placebo.

#### 4.4.5. Utrata z badania

Tabela 91.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utraty z badania

CI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrata z badania ogółem							
24	56/425 (13%)	86/418 (21%)	0,59 [0,41; 0,85]	-0,07 [-0,12; -0,02]	14 [9; 43]	bd	W
Utrata z badania z powodu AE							
24	13/425 (3%)	18/418 (4%)	0,70 [0,34; 1,45]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	bd	§

#### 4.4.6. Zgony

Tabela 92.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zgonów

CI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Zgon							
24	0/425 (0%)	2/418 (<1%) <sup>a</sup>	0,20 [0,01; 4,09]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS	bd	§

<sup>a</sup> Przyczyny zgonu przedstawione przez autorów publikacji: to zatorowość płucna w jednym przypadku oraz wypadek samochodowy w drugim.

#### 4.4.7. Bezpieczeństwo

##### 4.4.7.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 93.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>AEs ogółem</b>							
24	401/425 (94%)	387/418 (93%)	1,34 [0,77; 2,32]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	bd	§
<b>Ciężkie AEs</b>							
24	43/425 (10%)	56/418 (13%)	0,73 [0,48; 1,11]	-0,03 [-0,08; 0,01]	NS	bd	§
<b>AEs prowadzące do przerwania terapii</b>							
24	32/425 (8%)	32/418 (8%)	0,98 [0,59; 1,64]	-0,00 [-0,04; 0,03]	NS	bd	§

#### 4.4.7.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 94.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia raportowane przez  $\geq 5\%$  pacjentów po 24 mies.

Punkt końcowy	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
<b>Infekcje</b>							
Grypa	55/425 (13%)	41/418 (10%)	1,37 [0,89; 2,10]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	bd	S
Dolnych dróg oddechowych	41/425 (10%)	25/418 (6%)	1,68 [1,00; 2,81]	0,04 [0,00; 0,07]	27 [13; 1843]	bd	W
Górnym dróg oddechowych	212/425 (50%)	211/418 (50%)	0,98 [0,75; 1,28]	-0,01 [-0,07; 0,06]	NS	bd	S
HHV <sup>d</sup>	37/425 (9%)	33/418 (8%)	1,11 [0,68; 1,82]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	bd	S
Dróg moczowych	34/425 (8%)	47/418 (11%)	0,69 [0,43; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	bd	S
Błony śluzowej nosa	25/425 (6%)	25/418 (6%)	0,98 [0,55; 1,74]	-0,00 [-0,03; 0,03]	NS	bd	S
Gardła	27/425 (6%)	24/418 (6%)	1,11 [0,63; 1,96]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS	bd	S
Nosogardzieli	115/425 (27%)	115/418 (28%)	0,98 [0,72; 1,32]	-0,00 [-0,06; 0,06]	NS	bd	S
Oskrzeli	34/425 (8%)	15/418 (4%)	2,34 [1,25; 4,36]	0,04 [0,01; 0,08]	22 [13; 78]	bd	W
Zatok	28/425 (7%)	19/418 (5%)	1,48 [0,81; 2,70]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	S
Płuc	4/425 (1%)	3/418 (1%)	1,31 [0,29; 5,91]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd	S
<b>AEs związane z układem nerwowym</b>							
Ból głowy	107/425 (25%)	96/418 (23%)	1,13 [0,82; 1,55]	0,02 [-0,04; 0,06]	NS	bd	S
Drętwienie	23/425 (5%)	18/418 (4%)	1,27 [0,68; 2,39]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	S
Zawroty głowy	31/425 (7%)	23/418 (6%)	1,35 [0,77; 2,36]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	bd	S

Punkt końcowy	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
<b>AEs związane z układem mięśniowo-szkieletowym</b>							
Ból nóg i ramion	28/425 (7%)	28/418 (7%)	0,98 [0,57; 1,69]	-0,00 [-0,03; 0,03]	NS	bd	Ś
Bóle stawów	30/425 (7%)	33/418 (8%)	0,89 [0,53; 1,48]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	bd	Ś
Ból w plecach	50/425 (12%)	29/418 (7%)	1,79 [1,11; 2,89]	0,05 [0,01; 0,09]	20 [11; 109]	bd	W
<b>AEs związane z układem pokarmowym</b>							
Biegunka	50/425 (12%)	31/418 (7%)	1,66 [1,04; 2,66]	0,04 [0,004; 0,08]	23 [12; 258]	bc	W
Nudności	38/425 (9%)	36/418 (9%)	1,04 [0,65; 1,68]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	bd	Ś
<b>AEs związane z układem oddechowym</b>							
Duszność	30/425 (7%)	19/418 (5%)	1,59 [0,88; 2,88]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	bd	Ś
Ból gardzieli	29/425 (7%)	29/418 (7%)	0,98 [0,58; 1,67]	-0,00 [-0,04; 0,03]	NS	bd	Ś
Kaszel	43/425 (10%)	34/418 (8%)	1,27 [0,79; 2,04]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd	Ś
<b>AEs związane z układem krwionośnym i limfatycznym</b>							
Leukopenia	12/425 (3%)	1/418 (<1%)	12,12 [1,57; 93,60]	0,03 [0,01; 0,04]	38 [23; 106]	bd	W
Limfopenia	15/425 (4%)	2/418 (<1%)	7,61 [1,73; 33,49]	0,03 [0,01; 0,05]	32 [20; 85]	bd	W
<b>AEs związane z układem krążenia</b>							
Bradykardia, bradyarytmia, bradykardia zatokowa	9/425 (2%)	3/418 (1%)	2,99 [0,80; 11,13]	0,01 [-0,002; 0,03]	NS	bd	Ś
Blok przedsionkowo-komorowy (1 st.)	2/425 (<1%)	2/418 (<1%)	0,98 [0,14; 7,01]	0,00 [0,01; 0,01]	NS	bd	Ś
Blok przedsionkowo-komorowy (2 st.)	0/425 (0%)	1/418 (<1%)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,00 [-0,01; 0,004]	NS	bd	Ś
Nadciśnienie tętnicze	26/425 (6%)	16/418 (4%)	1,64 [0,87; 3,10]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	Ś



Punkt końcowy	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
<b>AEs związane ze zdrowiem psychicznym</b>							
Bezsennaść	21/425 (5%)	25/418 (6%)	0,82 [0,45; 1,48]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	bd	Ś
Depresja	33/425 (8%)	28/418 (<7%)	1,17 [0,70; 1,98]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	bd	Ś
<b>Pozostałe AEs</b>							
Hipercholesterolemia	24/425 (6%)	26/418 (6%)	0,90 [0,51; 1,60]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	bd	Ś
Nieprawidłowe wyniki funkcji wątroby <sup>b</sup>	67/425 (16%)	21/418 (5%)	3,54 [2,12; 5,90]	0,11 [0,07; 0,15]	9 [6; 14]	bd	W
Wzrost masy ciała	14/425 (3%)	22/418 (5%)	0,61 [0,31; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	bd	Ś
Obrzęk płamki żółtej	0/425 (0%)	0/418 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	NS	bd	Ś
Zawroty głowy ( <i>vertigo</i> )	18/425 (4%)	21/418 (5%)	0,84 [0,44; 1,59]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	bd	Ś
Zmęczenie	48/425 (11%)	45/418 (11%)	1,06 [0,69; 1,62]	0,01 [-0,04; 0,05]	NS	bd	Ś

a) W tym: opryszczka wargowa, infekcja wirusem HHV, infekcja wirusem opryszki pospolitej, półpasiec, opryszczka narządów płciowych, opryszczka skóry

b) W tym: zwiększony poziom ALT, AST, GGT, enzymów wątrobowych i aminotransferaz oraz nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych i poziomu GGT.

Tabela 95.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych raportowanych po 24 mies. terapii

Punkt końcowy	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>SAEs związane z układem krążenia</b>							
Bradykardia	4/425 (1%)	1/418 (<1%)	3,96 [0,44; 35,60]	0,01 [-0,003; 0,02]	NS	bd	Ś
Zawał serca	0/425 (0%)	2/418 (<1%)	0,20 [0,01; 4,09]	-0,00 [-0,01; 0,003]	NS	bd	Ś
<b>Nowotwory</b>							
Nowotwory ogółem	4/425 (1%)	10/418 (2%)	0,39 [0,12; 1,25]	-0,01 [-0,03; 0,003]	NS	bd	Ś
Choroba Bowena	0/425 (0%)	0/418 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	NS	bd	Ś

Punkt końcowy	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>Czerniak</b>	0/425 (0%)	1/418 (<1%)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,00 [-0,01; 0,004]	NS	bd	S
<b>Rak gruczołu krokowego</b>	0/425 (0%)	1/418 (<1%)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,00 [-0,01; 0,004]	NS	bd	S
<b>Rak podstawnomórkowy</b>	4/425 (1%)	3/418 (1%)	1,31 [0,29; 5,91]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd	S
<b>Rak sutka</b>	0/425 (0%)	3/418 (1%)	0,14 [0,01; 2,71]	-0,01 [-0,02; 0,002]	NS	bd	S
<b>Rak trzonu macicy</b>	0/296 (0%)	1/298 (<1%)	0,33 [0,01; 8,24]	-0,003 [-0,01; 0,006]	NS	bd	S
<b>SAEs związane z układem nerwowym</b>							
<b>Ból głowy</b>	0/425 (0%)	0/418 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	NS	ND	S
<b>Epilepsja</b>	0/425 (0%)	0/418 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	NS	ND	S
<b>Biochemiczne SAEs</b>							
<b>3x przekroczenie normy ALT</b>	36/425 (8,5%)	7/418 (1,7%)	5,43 [2,39; 12,35]	0,07 [0,04; 0,10]	14 [10; 25]	bd	W
<b>Limfopenia</b>	0/425 (0%)	0/418 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	NS	ND	ND
<b>Nieprawidłowa funkcja wątroby</b>	0/425 (0%)	1/418 (<1%)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,00 [-0,01; 0,004]	NS	bd	S
<b>SAEs związane z układem szkieletowym</b>							
<b>Ból w plecach</b>	2/425 (<1%)	1/418 (<1%)	1,97 [0,18; 21,83]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd	S
<b>Wypadnięcie dysku</b>	0/425 (0%)	2/418 (<1%)	0,20 [0,01; 4,09]	-0,00 [-0,01; 0,003]	NS	bd	S
<b>Pozostałe SAEs</b>							
<b>Ból w klatce piersiowej</b>	1/425 (1%)	2/418 (<1%)	1,98 [0,36; 10,85]	0,00 [0,01; 0,02]	NS	bd	S
<b>Depresja</b>	0/425 (0%)	1/418 (<1%)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,00 [-0,01; 0,004]	NS	bd	S
<b>Infekcje układu moczowego</b>	2/425 (<1%)	0/418 (0%)	4,94 [0,24; 103,23]	0,00 [-0,003; 0,01]	NS	bd	S
<b>Obrzęk plamki żółtej</b>	0/425 (0%)	0/418 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	NS	ND	S

Punkt końcowy	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Aborcja	0/296 (0%)	3/298 (1%)	0.14 [0.01; 2.77]	-0.01 [-0.02; 0.003]	NS	bc	Ś

Tabela 96.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych i biochemicznych raportowanych po 24 mies.

Kryteria	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH (H) [95% CI]	p	G
<b>Bezwzględna liczba limfocytów</b>							
>ULN	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bc	Ś
<0,8 x 10 <sup>9</sup> /L	418/424 (99%)	33/414 (7%)	891,73 [367,15; 2165,86]	0,91 [0,89; 0,94]	1,0 [1,0; 1,1]	bc	W
<0,6 x 10 <sup>9</sup> /L	398/424 (94%)	11/414 (3%)	560,82 [273,41; 1150,37]	0,91 [0,88; 0,94]	1,1 [1,0; 1,1]	bc	W
<0,4 x 10 <sup>9</sup> /L	315/424 (74%)	6/414 (1%)	196,51 [85,27; 452,89]	0,73 [0,69; 0,77]	1,3 [1,3; 1,4]	bc	W
<0,2 x 10 <sup>9</sup> /L	78/424 (18%)	0/414 (0%)	187,81 [11,60; 3040,31]	0,18 [0,15; 0,22]	5 [4; 6]	bc	W
<0,1 x 10 <sup>9</sup> /L	3/424 (1%)	0/414 (0%)	6,88 [0,35; 133,68]	0,01 [-0,002; 0,02]	NS	bc	Ś
8 x 10 <sup>9</sup> /L	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bc	Ś
<b>Całkowita liczba leukocytów</b>							
2 x 10 <sup>9</sup> /L	43/424 (10%)	0/414 (0%)	94,53 [5,80; 1540,76]	0,10 [0,07; 0,13]	9 [7; 13]	bc	W
15 x 10 <sup>9</sup> /L	0/424 (0%)	12/414 (3%)	0,04 [0,002; 0,64]	-0,03 [-0,05; -0,01]	35 [22; 82]	bc	Ś
<b>Bezwzględna liczba neutrofilii</b>							
1 x 10 <sup>9</sup> /L	11/424 (3%)	5/414 (1%)	2,18 [0,75; 6,33]	0,01 [-0,005; 0,03]	NS	bc	Ś
12 x 10 <sup>9</sup> /L	3/424 (1%)	12/414 (3%)	0,24 [0,07; 0,85]	-0,02 [-0,04; -0,004]	46 [26; 258]	bc	W



Kryteria	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
<b>Liczba erytrocytów</b>							
<3,3 x 10 <sup>12</sup> /L	0/424 (0%)	1/414 (<1%)	0,32 [0,01; 7,99]	-0,00 [-0,01; 0,004]	NS	bd	Ś
>6,8 x 10 <sup>12</sup> /L	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
<b>Hemoglobina</b>							
100 g/L	10/424 (2%)	11/414 (3%)	0,88 [0,37; 2,11]	-0,00 [-0,02; 0,02]	NS	bd	Ś
<b>Liczba płytek krwi</b>							
100 x 10 <sup>9</sup> /L	3/424 (1%)	3/414 (1%)	0,98 [0,20; 4,86]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd	Ś
600 x 10 <sup>9</sup> /L	0/424 (0%)	3/414 (1%)	0,14 [0,01; 2,69]	-0,01 [-0,02; 0,002]	NS	bd	Ś
<b>Poziom ALT</b>							
>ULN	210/424 (50%)	100/414 (24%)	3,08 [2,29; 4,14]	0,25 [0,19; 0,32]	3 [3; 5]	bd	W
2 x ULN	80/424 (19%)	23/414 (6%)	3,95 [2,43; 6,43]	0,13 [0,09; 0,18]	7 [5; 11]	bd	W
3 x ULN	36/424 (8%)	7/414 (2%)	5,39 [2,37; 12,27]	0,07 [0,04; 0,10]	14 [10; 25]	bd	W
5 x ULN	8/424 (2%)	4/414 (1%)	1,97 [0,59; 6,60]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	bd	Ś
10 x ULN	1/424 (0%)	0/414 (0%)	2,94 [0,12; 72,28]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	bd	Ś
20 x ULN	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
<b>Inne parametry wątrobowe</b>							
ALT >90 U/L	75/424 (18%)	21/414 (5%)	4,02 [2,43; 6,66]	0,13 [0,08; 0,17]	7 [5; 11]	bd	W
AST >82 U/L	14/424 (3%)	8/414 (2%)	1,73 [0,72; 4,18]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	bd	Ś
GGT >130 U/L	63/424 (15%)	9/414 (2%)	7,85 [3,85; 16,02]	0,13 [0,09; 0,16]	7 [6; 11]	bd	W
Bilirubina całkowita 34,2 µmol/L	6/424 (1%)	9/414 (2%)	0,65 [0,23; 1,83]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	bd	Ś



Kryteria	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
ALP >280 U/L	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	S

Tabela 97.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do parametrów kardiologicznych raportowanych po 24 mies.

Kategoria	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
<b>Puls spoczynkowy</b>							
<50 bpm	22/425 (5%)	9/418 (2%)	2,48 [1,13; 5,45]	0,03 [-0,005; 0,06]	33 [18; 200]	bd	W
Spadek o 15 bpm	118/425 (28%)	48/418 (11%)	2,96 [2,05; 4,28]	0,16 [-0,11; 0,22]	6 [4; 9]	bd	W
>120 bpm	0/425 (0%)	0/418 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	S
Wzrost o 15 bpm	17/425 (4%)	54/418 (13%)	0,28 [0,16; 0,49]	-0,09 [-0,13; -0,05]	12 [8; 20]	bd	W
<b>Spoczynkowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi</b>							
90 mmHg	38/425 (9%)	30/418 (7%)	1,27 [0,77; 2,09]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	bd	S
Spadek o 20 mmHg	70/425 (16%)	47/418 (11%)	1,56 [1,05; 2,32]	0,05 [0,01; 0,10]	19 [10; 172]	bd	W
180 mmHg	0/425 (0%)	1/418 (0%)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,00 [-0,01; 0,004]	NS	bd	S
160	10/425 (2%)	8/418 (2%)	1,23 [0,48; 3,16]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	bd	S
Wzrost o 20 mmHg	40/425 (9%)	46/418 (11%)	0,84 [0,54; 1,31]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	bd	S
<b>Spoczynkowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi</b>							
50 mmHg	20/425 (5%)	13/418 (3%)	1,54 [0,76; 3,13]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	bd	S
Spadek o 15 mmHg	100/425 (24%)	67/418 (16%)	1,61 [1,14; 2,27]	0,08 [0,02; 0,13]	13 [7; 46]	bd	W
105 mmHg	1/425 (0%)	6/418 (1%)	0,16 [0,02; 1,35]	-0,01 [-0,02; 0,0003]	NS	bd	S

Kategoria	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
100	11/425 (6%)	18/418 (8%)	0.59 [0.28; 1.27]	-0.02 [-0.04; 0.01]	NS	bd	Ś
Wzrost o 15 mmHg	24/425 (9%)	35/418 (0%)	0.65 [0.38; 1.12]	-0.03 [-0.06; 0.01]	NS	bd	Ś

Tabela 98.  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do wyników badań laboratoryjnych raportowanych w badaniu FREEDOMS (dane ciągłe)

Punkt końcowy	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Liczba leukocytów (10 <sup>9</sup> /L)	425	4,24 (1.61)	418	6,47 (1.93)	-2.23 [-2.47; -1.99]	bd	W
Liczba limfocytów (10 <sup>9</sup> /L)	425	0,49 (0.34)	418	1,76 (0.57)	-1.27 [-1.33; -1.21]	bd	W
Liczba neutrofilii (10 <sup>9</sup> /L)	425	3,22 (1.42)	418	4,07 (1.57)	-0,85 [-1,05; -0,65]	bd	W
Poziom ALT [U/L]	425	33.33 (23.13)	418	21.19 (13.98)	12.14 [9.56; 14.72]	bd	W

## 5. Wyniki porównania FNG vs IFNB

### 4.5.1. Choroba nieaktywna

Tabela 99.  
Definicja złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu TRANSFORMS (praca Khatri 2012)

Punkt końcowy	Definicja
Klinicznie nieaktywne SM	Brak klinicznych oznak choroby zdefiniowano jako <b>brak rzutu SM</b> przy jednoczesnym <b>braku progresji</b> choroby, utrzymującym się przez 12 tyg.
Radiologicznie nieaktywne SM	Brak radiologicznych oznak choroby zdefiniowano jako <b>brak zmian</b> widocznych po <b>wzmocnieniu Gd</b> oraz jednoczesny brak nowych lub powiększających się zmian widocznych w obrazie MRI T2-zależnych.
SM całkowicie nieaktywne	Chorobę całkowicie nieaktywną zdefiniowano jako <b>brak klinicznych i radiologicznych</b> oznak SM.

Tabela 100.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną (praca Khatri 2012)

OI [mies.]	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Nieaktywne SM łącznie</b>							
12	197/429 (46%)	147/431 (34%)	1,64 [1,25; 2,16]	0,12 [0,05; 0,18]	9 [6; 19]	<0,001	S

### 4.5.2. Rzuty choroby

Tabela 101.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu rzutów choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>Roczna częstość rzutów ogółem</b>							
12	429	0,16 (0,47)	431	0,33 (0,84)	-0,17 [-0,26; -0,08]	<0,001	W
<b>Roczna częstość rzutów potwierdzonych i niepotwierdzonych<sup>a</sup></b>							
12	429	0,24 (0,53)	431	0,52 (0,95)	-0,28 [-0,38; -0,18]	<0,001	Ś
12 <sup>b</sup>	429	0,26 (0,53)	429	0,64 (1,00)	-0,38 [-0,49; -0,27]	<0,001	Ś
<b>Roczna częstość poważnych rzutów</b>							
12	429	0,022 (bd)	431	0,068 (bd)	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,004	W
<b>Roczna częstość rzutów wymagających podania sterydów</b>							
12	429	0,141 (bd)	431	0,334 (bd)	-0,19 [-0,31; -0,08]	<0,001	W
<b>Roczna częstość rzutów wymagających hospitalizacji</b>							
12	429	0,022 (bd)	431	0,077 (bd)	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,001	W

a) Dane z raportu FDA

b) Analiza zgodna z protokołem badania

**Tabela 102.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu rzutów choroby (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
<b>Pacjenci wolni rzutów SM</b>							
12 <sup>a</sup>	354/429 (83%)	302/431 (70%)	2,02 [1,46; 2,79]	0,12 [0,07; 0,18]	9 [6; 15]	<0,001	W
<b>Pacjenci z wyłącznie 1 rzutem SM</b>							
12	63/429 (15%)	90/431 (21%)	0,65 [0,46; 0,93]	-0,06 [-0,11; -0,01]	17 [9; 91]	bd	W
<b>Pacjenci z 2 rzutami SM</b>							
12	11/429 (3%)	30/431 (7%)	0,35 [0,17; 0,71]	-0,04 [-0,07; -0,02]	23 [14; 64]	bd	W
<b>Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM</b>							
12	1/429 (<1%)	9/431 (2%)	0,11 [0,01; 0,87]	-0,02 [-0,03; -0,004]	54 [31; 233]	bd	W

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

**Tabela 103.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do rocznej częstości rzutów choroby (analiza w podgrupach)

OI [mies.]	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>Pacjenci nieleczeni wcześniej LMPCh<sup>a</sup></b>							
12	193	0,15 (0,53)	190	0,31 (0,67)	-0,16 [-0,28; -0,04]	bd	W
<b>Pacjenci leczeni wcześniej LMPCh<sup>a</sup> (populacja SOT)</b>							
12	238	0,26 (0,53)	245	0,53 (0,88)	-0,27 [-0,40; -0,14]	bd	W
<b>Wartość p dla interakcji pomiędzy podgrupami: NS (p = 0,2223)<sup>b</sup></b>							

a) Analiza *post hoc*.  
b) Obliczenia własne.

**Tabela 104.**  
Wyniki analizy w podgrupach zdefiniowanych *post hoc*, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do ryzyka rzutu SM

Kategoria	Podgrupa*	FNG (N)	IFNB (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] <sup>a</sup>	p	Porównanie podgrup <sup>b</sup>
Aktywność choroby	Ggrupa A	166	BD	0,39 [0,24; 0,62]	<0,001	ND
	Grupa C	160	BD	0,39 [0,25; 0,62]	<0,001	
	Grupa E	27	BD	0,75 [0,24; 2,33]	NS	

\*) Definicje podgrup wyodrębnionych *post hoc* zamieszczono w Tabeli 78  
a) Wyniki analizy przeprowadzonej w badaniu Havrdova 2012;  
b) Obliczenia własne



Tabela 110.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	Jedn.	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Objętość zmian widocznych po wzmocnieniu Gd								
12	mm <sup>3</sup>	429	22.61 (111.59)	431	50.68 (198.16)	-28.07 [-49.55; 6.59]	<0.001	W
	[%]	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
Zmiana objętości ognisk T2 zależnych widocznych w obrazach MRI								
12	mm <sup>3</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
	[%]	429	9.9 (37.3)	431	10.4 (42.8)	-0.50 [-5.87; 4.87]	0.63	S
Zmiana objętości ognisk T1 zależnych widocznych w obrazach MRI								
12	mm <sup>3</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
	[%]	429	24.10 (127.30)	431	15.00 (70.3)	9.10 [-4.65; 22.85]	0.17	S

Tabela 111.

Analiza w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI

Kategoria	Podgrupa*	Nb vs Nk	Zmiany wzmocnione Gd <sup>a</sup>			Zmiany T2-zależne <sup>a</sup>		
			FNG	IFNB	p (IS/NS) <sup>b</sup>	FNG	IFNB	p (IS/NS) <sup>b</sup>
Aktywność choroby	Podgrupa A	BD	0.36	0.66	0.137 (NS)	1.68	2.30	0.15 (NS)
	Podgrupa C	BD	0.36	0.68	0.114 (NS)	1.78	2.25	0.28 (NS)
	Podgrupa E	BD	0.26	0.43	0.62 (NS)	1.87	5.24	0.038 (NS)

\*) Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na zamieszczono w Tabeli 78

a) Nie podano rodzaju zmiennej.

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Radue 2012.

#### 4.5.5. Jakość życia

Tabela 112.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne)

Kategoria	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Pacjenci ze zmianą jakości życia wg PRIMUS							
Poprawa	55/280 (20%)	38/270 (14%)	1.49 [0.95; 2.35]	0.06 [-0.01; 0.12]	NS	bd	S
Pogorszenie	55/280 (20%)	65/270 (24%)	0.77 [0.51; 1.16]	0.04 [-0.11; 0.02]	NS	bd	S







### 4.5.8.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 117.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia, raportowana przez ≥5% pacjentów po 12 mies.

Działanie niepożądane	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
<b>Infekcje</b>							
Grypa	29/429 (7%)	32/431 (7%)	0,99 [0,54; 1,52]	0,01 [-0,04; 0,03]	NS	bd	S
Górných dróg oddechowych	31/429 (7%)	27/431 (6%)	1,17 [0,68; 1,99]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	S
HHV	9/429 (2%)	12/431 (3%)	0,75 [0,31; 1,79]	0,01 [-0,03; 0,01]	NS	bd	S
Układu moczowego	26/429 (6%)	22/431 (5%)	1,20 [0,67; 2,15]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	S
Zapalenie nosogardzieli	88/429 (21%)	88/431 (20%)	1,01 [0,72; 1,40]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	bd	S
<b>AEs związane z układem nerwowym</b>							
Ból głowy	99/429 (23%)	88/431 (20%)	1,17 [0,85; 1,62]	NS	0,03 [-0,03; 0,08]	bd	S
Zawroty głowy	24/429 (6%)	21/431 (5%)	1,16 [0,63; 2,11]	NS	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
<b>AEs ogólnoustrojowe</b>							
Zmęczenie	44/429 (10%)	45/431 (10%)	0,98 [0,63; 1,52]	-0,00 [-0,04; 0,04]	NS	bd	S
Gorączka	18/429 (4%)	77/431 (18%)	0,20 [0,12; 0,34]	-0,14 [-0,18; -0,10]	8 [6; 11]	bd	W
Objawy grypopodobne	15/429 (3%)	159/431 (37%)	0,06 [0,04; 0,11]	-0,33 [-0,38; -0,29]	3 [3; 4]	bd	W
<b>AEs związane z układem pokarmowym</b>							
Biegunka	32/429 (7%)	21/431 (5%)	1,57 [0,89; 2,78]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	bd	S
Nudności	40/429 (9%)	29/431 (7%)	1,43 [0,87; 2,35]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	bd	S
<b>AE związane z układem mięśniowo-szkieletowym</b>							
Ból kończyn	21/429 (5%)	28/431 (6%)	0,74 [0,41; 1,33]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	bd	S
Ból mięśni	14/429 (3%)	44/431 (10%)	0,30 [0,16; 0,55]	-0,07 [-0,10; -0,04]	14,40 [9,75; 27,55]	bd	W
Bóle stawów	12/429 (3%)	24/431 (6%)	0,49 [0,24; 0,99]	-0,03 [-0,05; -0,001]	36,08 [18,38; 974,22]	bd	W

Działanie niepożądane	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Ból w plecach	26/429 (6%)	23/431 (5%)	1,14 [0,64; 2,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś
<b>AEs związane z układem oddechowym</b>							
Duszność	8/429 (2%)	7/431 (2%)	1,15 [0,41; 3,20]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	bd	Ś
Kaszel	20/429 (5%)	16/431 (4%)	1,27 [0,65; 2,48]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś
<b>Biochemiczne AEs</b>							
3x > poziomu ALT	36/429 (8%)	10/431 (2%)	3,86 [1,89; 7,88]	0,06 [0,03; 0,09]	16,47 [11,04; 32,39]	bd	W
Limfocytopenia	1/429 (<1%)	0/431 (0%)	3,02 [0,12; 74,37]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	bd	Ś
Wzrost poziomu ALT	28/429 (7%)	8/431 (2%)	3,69 [1,66; 8,20]	0,05 [0,02; 0,07]	21,41 [13,64; 49,79]	bd	W
<b>Pozostałe AEs</b>							
Depresja	21/429 (5%)	32/431 (7%)	0,64 [0,36; 1,13]	-0,03 [-0,06; 0,01]	NS	bd	Ś
Nadciśnienie tętnicze	16/429 (4%)	8/431 (2%)	2,05 [0,87; 4,84]	0,02 [-0,003; 0,04]	NS	bd	Ś
Nowotwór (znamię melanocytowe)	28/429 (7%)	24/431 (6%)	1,18 [0,67; 2,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś

Tabela 118.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia

Działanie niepożądane	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
<b>AE związane z układem krążenia</b>							
Blok przedsionkowo-komorowy (1°st.)	1/429 (<1%)	0/431 (0%)	3,02 [0,12; 74,37]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	bd	Ś
Blok przedsionkowo-komorowy (2°st.)	1/429 (<1%)	0/431 (0%)	3,02 [0,12; 74,37]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	bd	Ś
Bradykardia	2/429 (<1%)	0/431 (0%)	5,05 [0,24; 105,43]	0,00 [-0,003; 0,01]	NS	bd	Ś
<b>Infekcje</b>							
Infekcje HHV	1/429 (<1%)	1/431 (<1%)	1,00 [0,06; 16,11]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd	Ś
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0/429 (0%)	2/431 (<1%)	0,20 [0,01; 4,18]	-0,00 [-0,01; 0,003]	NS	bd	Ś

Działanie niepożądane	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
<b>Nowotwory</b>							
Nowotwory ogółem	8/429 (2%)	1/431 (<1%)	8.17 [1.02, 65.61]	0.02 [0.003, 0.03]	61.25 [33, 43; 354,33]	bd	W
Czerniak	3/429 (1%)	0/431 (0%)	7.08 [0.36, 137.52]	0.01 [-0.002, 0.02]	NS	bd	S
Rak piersi	2/429 (<1%)	0/431 (0%)	5.03 [0.24, 105.13]	0.00 [0.003, 0.01]	NS	bd	S
Rak podstawnokomórkowy	3/429 (1%)	1/431 (<1%)	3.03 [0.31, 29.23]	0.00 [-0.004, 0.01]	NS	bd	S
<b>AEs związane z układem oddechowym</b>							
Duszność	0/429 (0%)	0/431 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	ND

a) W dowolnej grupie pacjentów

Tabela 119.  
Wyniki testów laboratoryjnych raportowane w badaniu TRANSFORMS (dane dichotomiczne)

Kryteria	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	G
<b>Bezwzględna liczba limfocytów</b>						
<0,8 x 10 <sup>9</sup> /L	422/429 (98%)	79/431 (18%)	268.61 [122.43; 589.36]	0.80 [0.76; 0.84]	1.25 [1.19; 1.31]	W
<0,4 x 10 <sup>9</sup> /L	308/429 (72%)	11/431 (3%)	97.19 [51.53; 183.31]	0.69 [0.65; 0.74]	1.44 [1.36; 1.54]	W
<0,2 x 10 <sup>9</sup> /L	64/429 (15%)	3/431 (1%)	25.02 [7.79; 80.29]	0.14 [0.11; 0.18]	7.03 [5.65; 9.29]	W
<b>ALT</b>						
≥3xULN	36/429 (8%)	10/431 (2%)	3.86 [1.89; 7.88]	0.06 [0.03; 0.09]	16.47 [11.04; 32.39]	W
<b>AST</b>						
≥3xULN	9/429 (2%)	8/431 (2%)	1.13 [0.43; 2.96]	0.00 [-0.02; 0.02]	NS	S

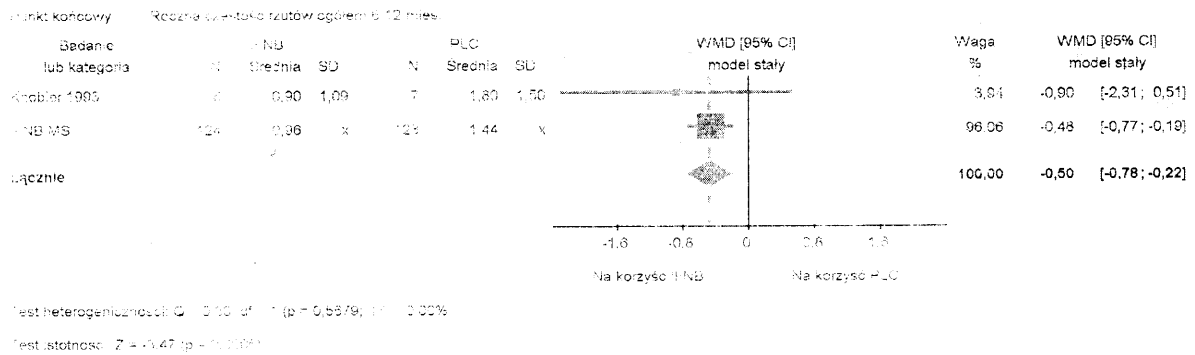
**Tabela 120.**  
**Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do do wyników badań laboratoryjnych raportowanych w badaniu TRANSFORMS (dane ciągłe)**

Punkt końcowy	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Liczba leukocytów (10 <sup>9</sup> /L)	365	4,40 (1,70)	365	6,30 (2,00)	-1,90 [-2,17; -1,63]	bc	W
Liczba neutrofilii (10 <sup>9</sup> /L)	360	3,30 (1,50)	360	4,00 (1,70)	-0,70 [-0,93; -0,47]	bc	W
Liczba limfocytów (10 <sup>9</sup> /L)	359	0,50 (0,31)	359	1,70 (0,57)	-0,70 [-0,93; -0,47]	bc	W
Poziom bilirubiny (µmol/L)	379	2,60 (1,41)	377	2,20 (1,27)	0,40 [0,21; 0,59]	bc	W
Poziom AST [U/L]	380	33,30 (23,30)	377	23,60 (18,50)	9,70 [6,70; 12,70]	bc	W
Poziom ALT [U/L]	380	24,20 (10,30)	378	21,00 (12,70)	3,20 [1,55; 4,85]	bc	W

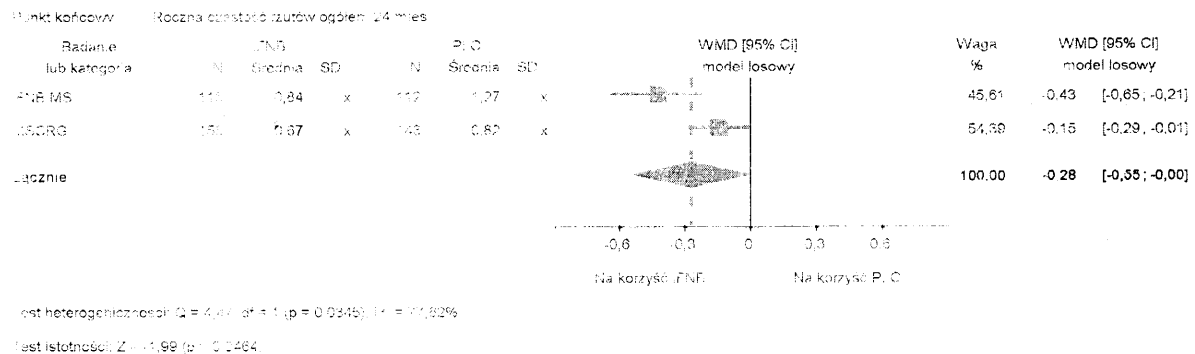
## WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH - METAANALIZY

### 5.1. Wyniki porównania IFNB vs PLC

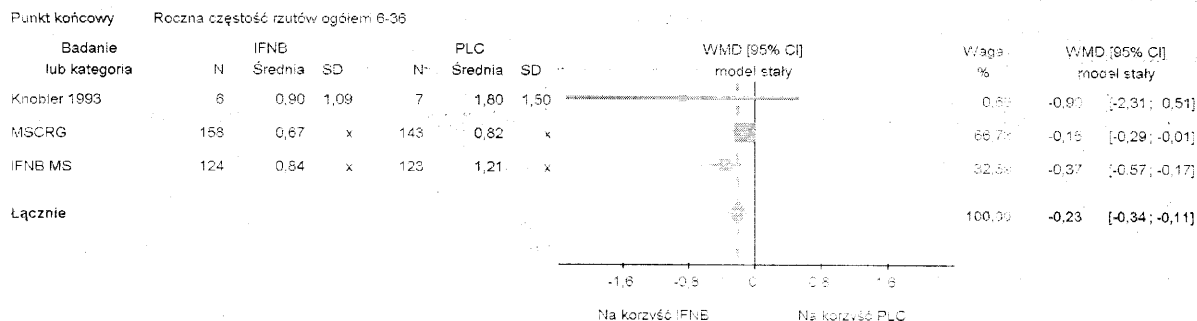
**Wykres 1.**  
Roczna częstość rzutów ogółem dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 6–12 mies.



**Wykres 2.**  
Roczna częstość rzutów ogółem dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



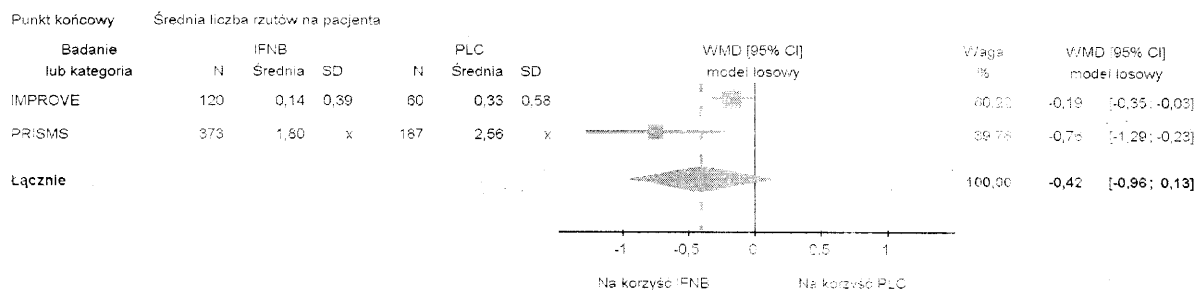
**Wykres 3.**  
Roczna częstość rzutów ogółem dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 6-36 mies.



Test heterogeniczności:  $Q = 3,66$ ,  $df = 2$  ( $p = 0,1455$ );  $I^2 = 46,12\%$

Test istotności:  $Z = -3,80$  ( $p = 0,0001$ )

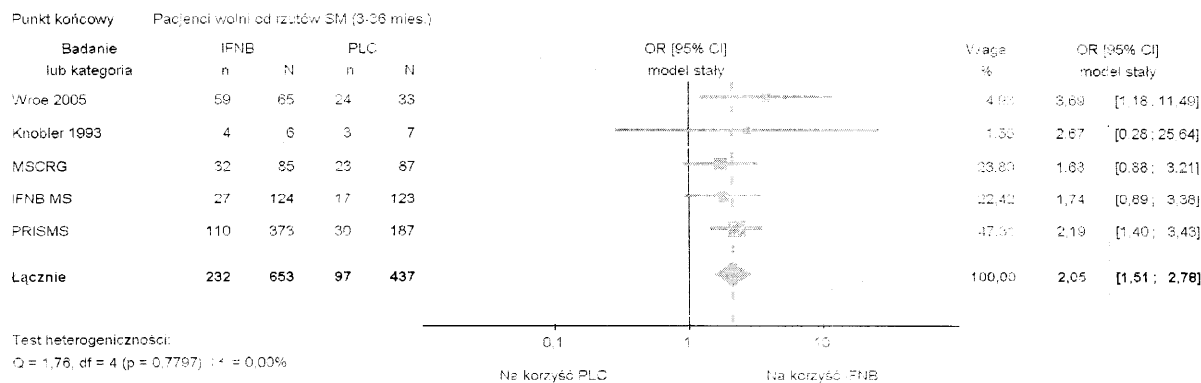
**Wykres 4.**  
Średnia liczba rzutów na pacjenta dla porównania IFNB vs PLC



Test heterogeniczności:  $Q = 4,05$ ,  $df = 1$  ( $p = 0,044$ );  $I^2 = 75,32\%$

Test istotności:  $Z = -1,48$  ( $p = 0,1352$ )

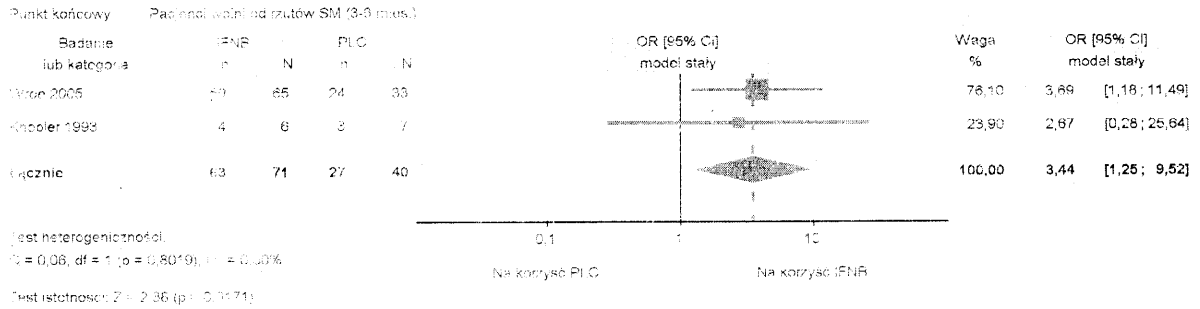
**Wykres 5.**  
Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-36 mies.



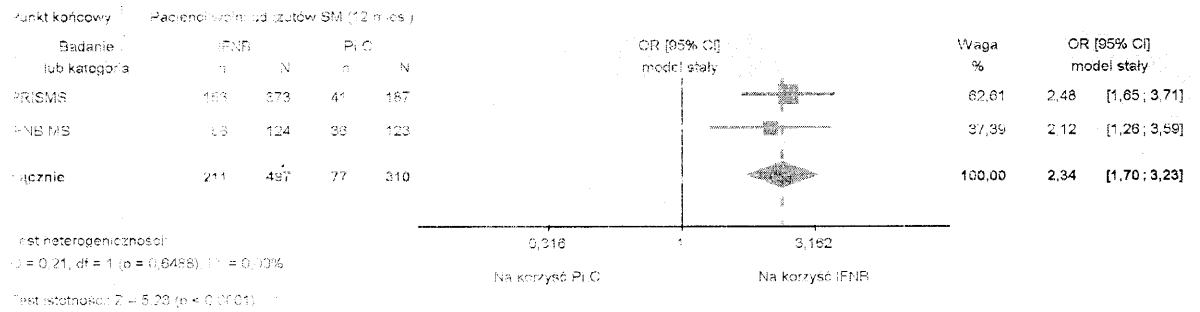
Test heterogeniczności:  
 $Q = 1,76$ ,  $df = 4$  ( $p = 0,7797$ );  $I^2 = 0,00\%$

Test istotności:  $Z = 4,57$  ( $p < 0,0001$ )

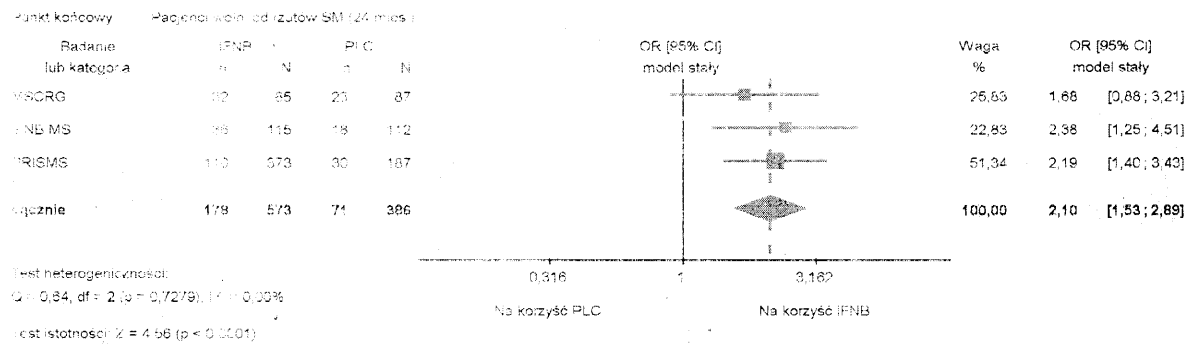
**Wykres 6.**  
Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-6 mies.



**Wykres 7.**  
Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 12 mies.

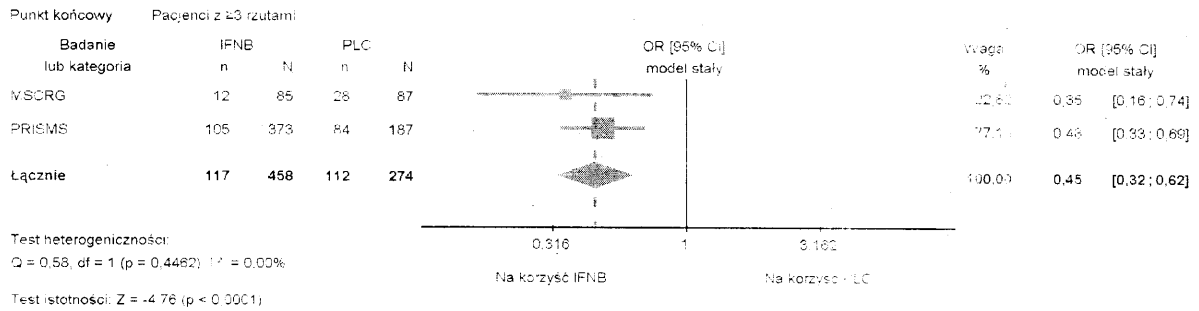


**Wykres 8.**  
Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.

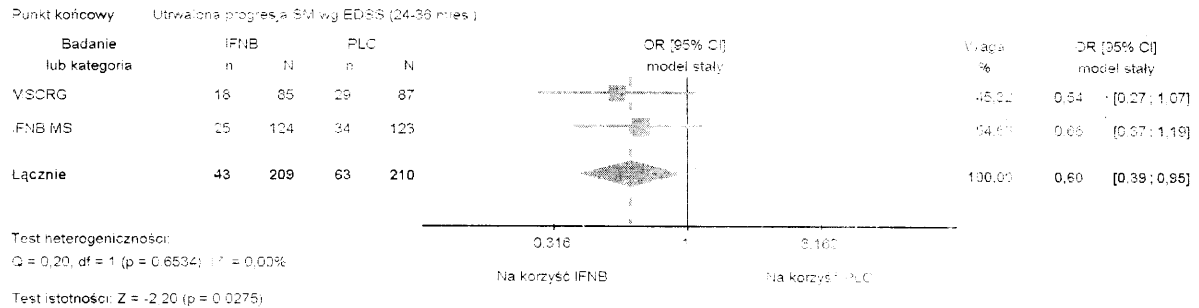




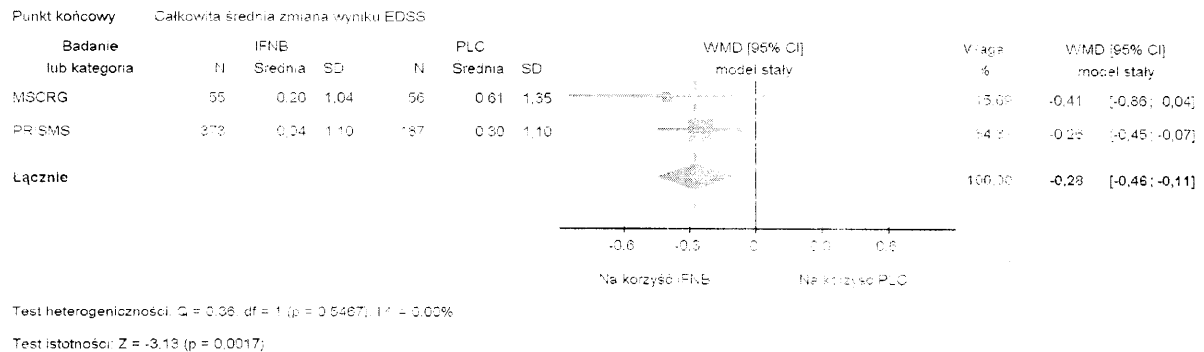
**Wykres 9.**  
Pacjenci z  $\geq 3$  rzutami dla porównania IFNB vs PLC



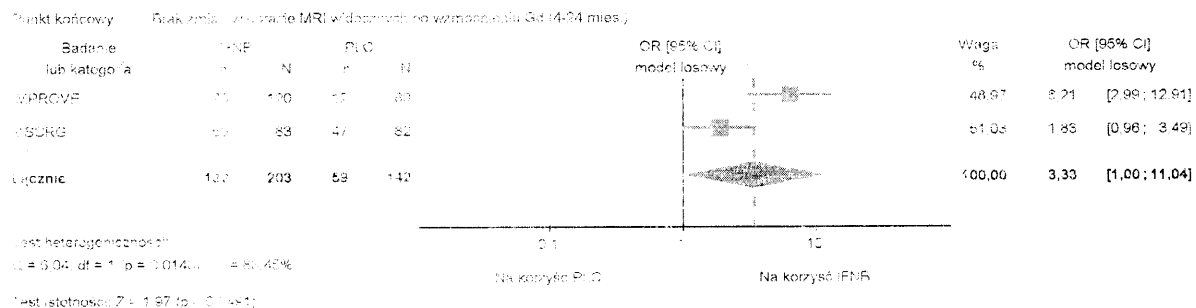
**Wykres 10.**  
Utrwalona progresja SM wg EDSS dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24-36 mies.



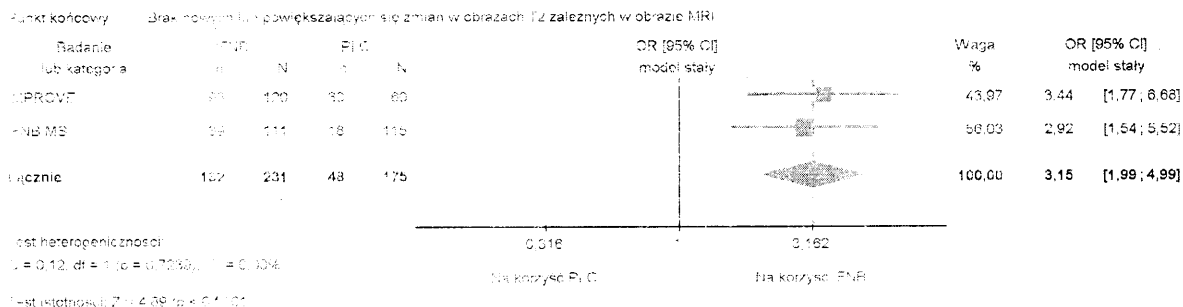
**Wykres 11.**  
Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS dla porównania IFNB vs PLC



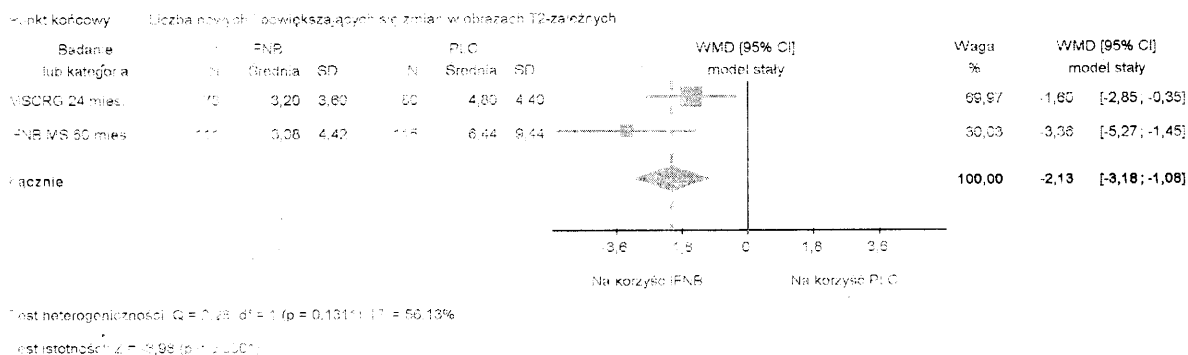
**Wykres 12.**  
Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd dla porównania IFNB vs PLC



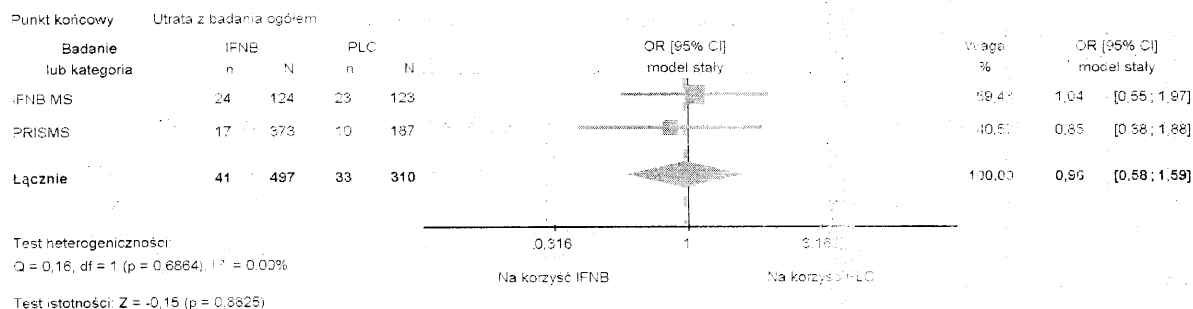
**Wykres 13.**  
Brak nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych w obrazie MRI dla porównania IFNB vs PLC



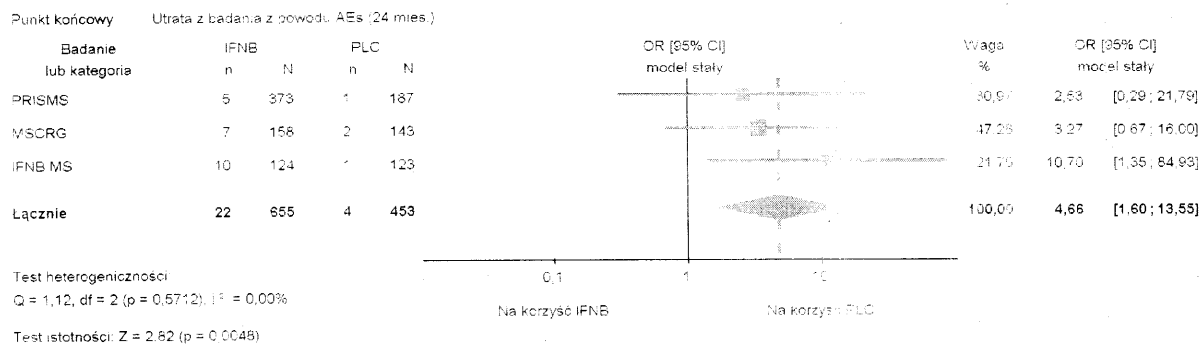
**Wykres 14.**  
Liczba nowych i powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych dla porównania IFNB vs PLC



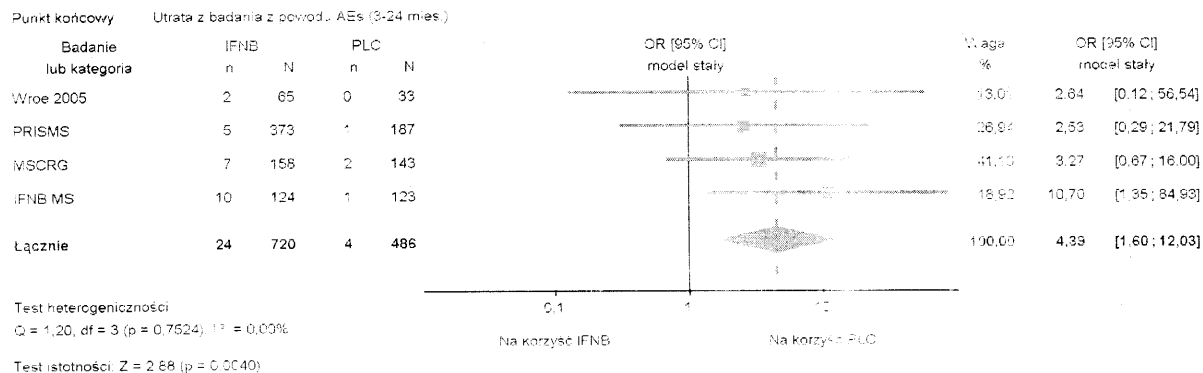
**Wykres 15.**  
Utrata z badania ogółem dla porównania IFNB vs PLC



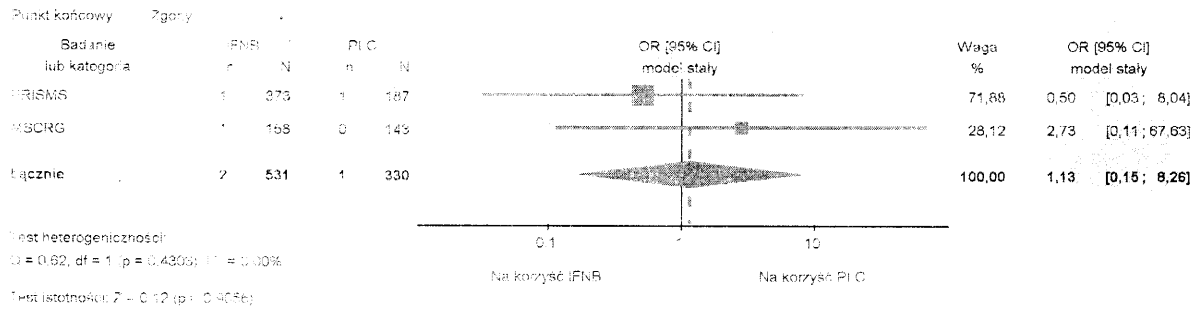
**Wykres 16.**  
Utrata z badania z powodu AEs dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



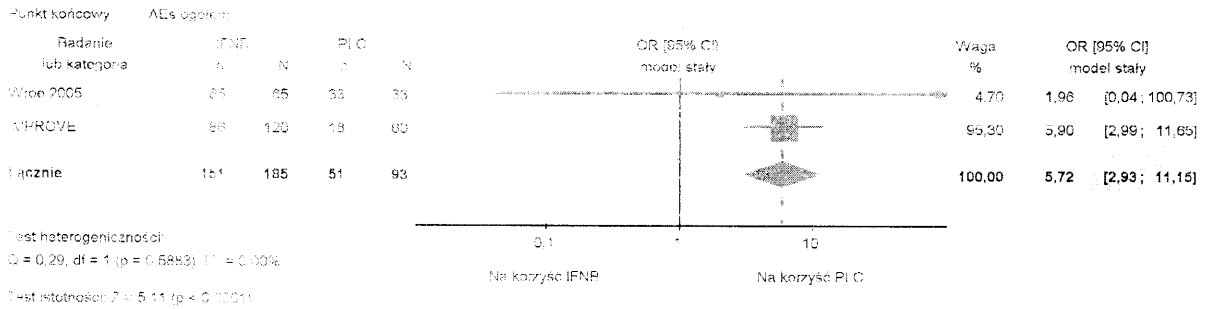
**Wykres 17.**  
Utrata z badania z powodu AEs dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-24 mies.



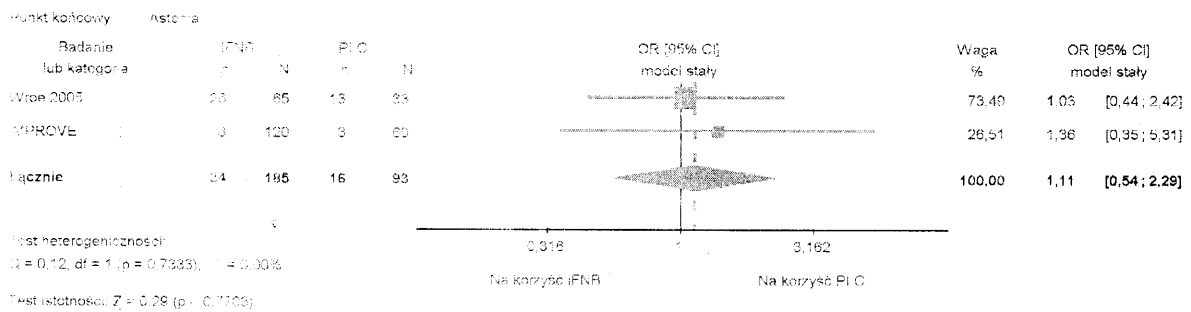
**Wykres 18.**  
Występowanie zgonów dla porównania IFNB vs PLC



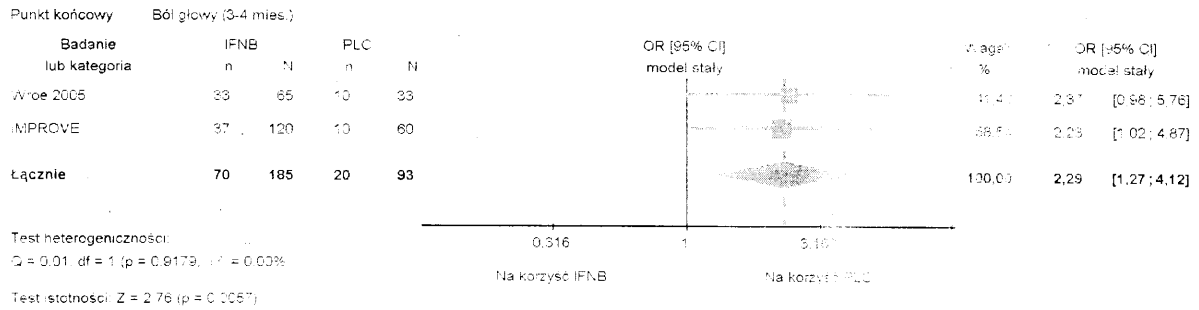
**Wykres 19.**  
AEs ogółem dla porównania IFNB vs PLC



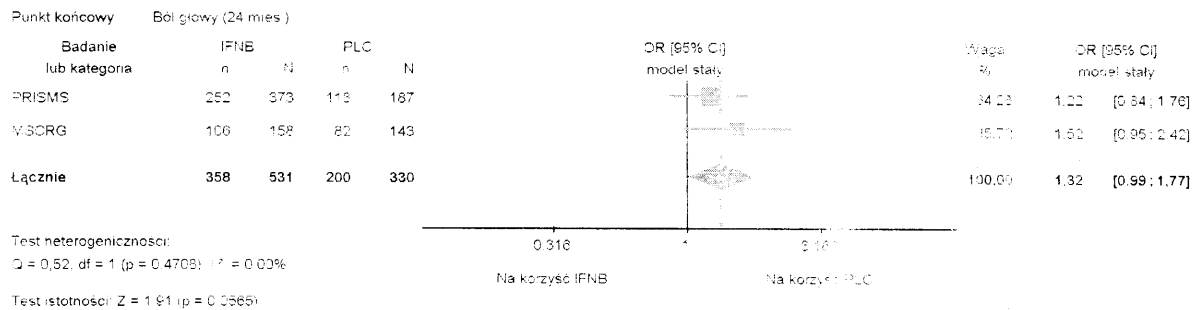
**Wykres 20.**  
Występowanie astenii dla porównania IFNB vs PLC



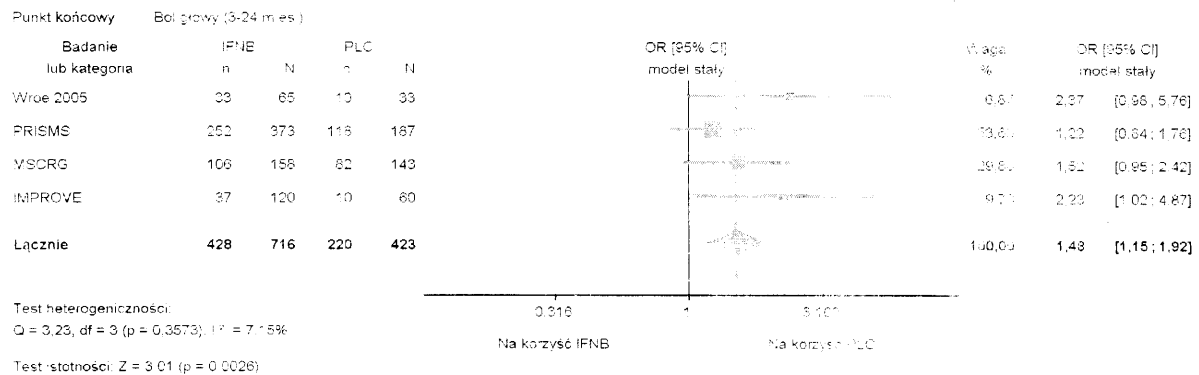
**Wykres 21.**  
Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3–4 mies.



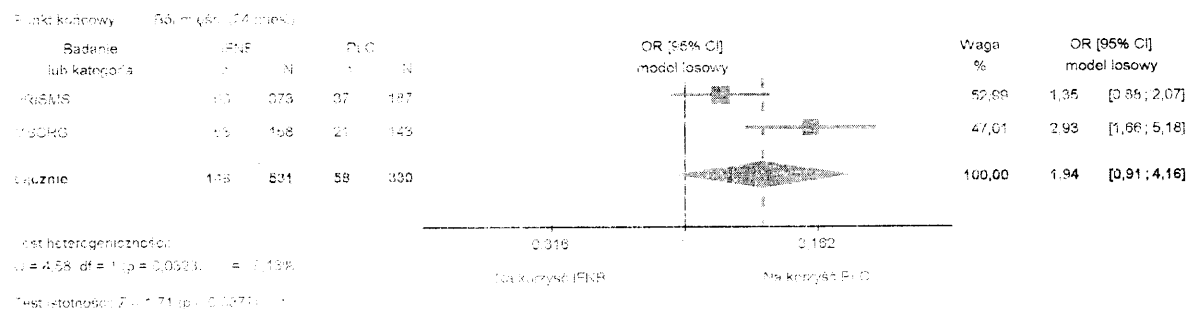
**Wykres 22.**  
Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



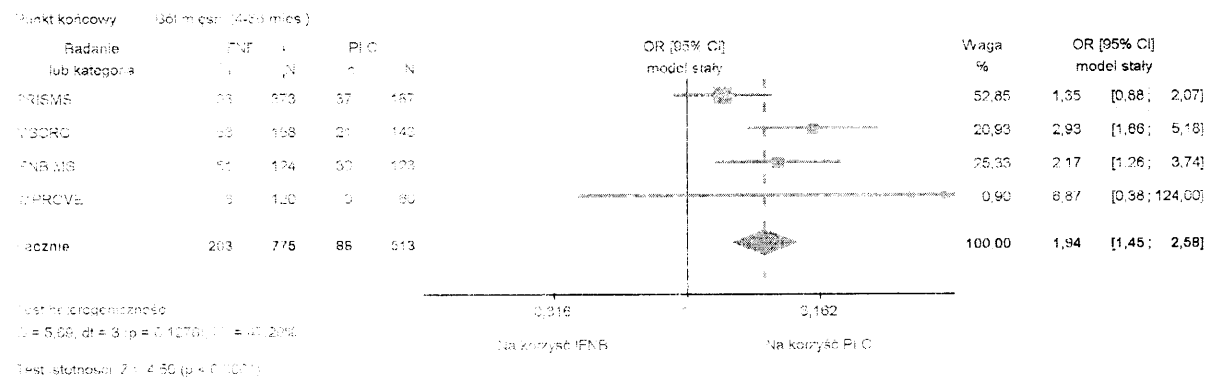
**Wykres 23.**  
Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-24 mies.



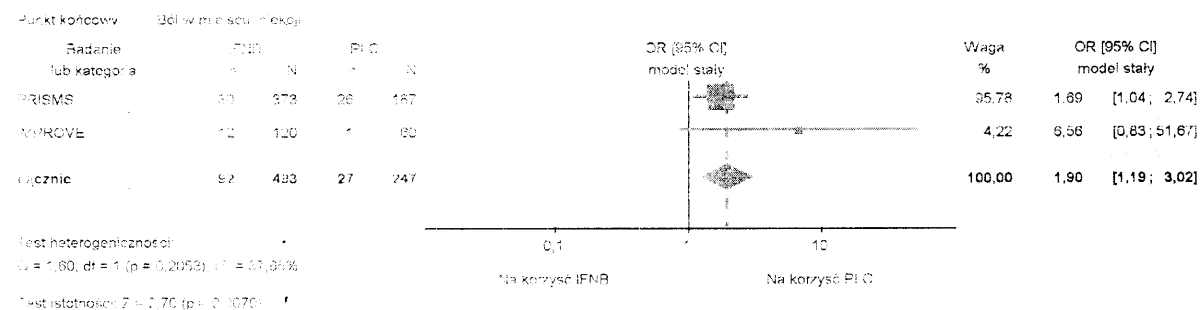
**Wykres 24.**  
Występowanie bólu mięśni dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



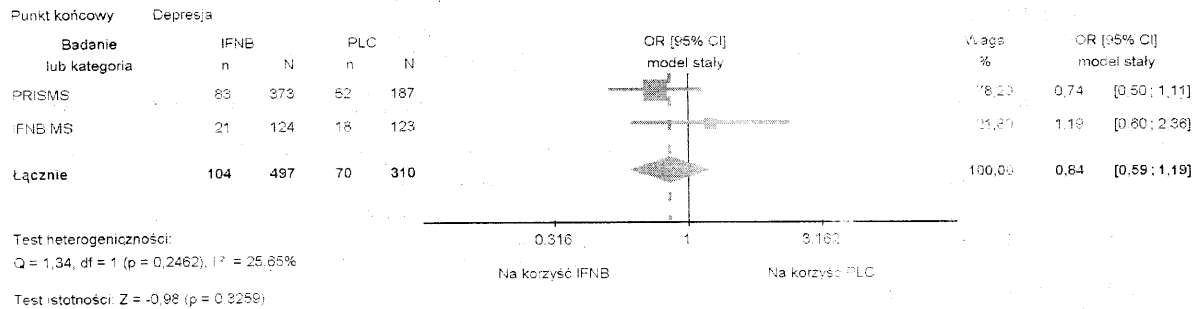
**Wykres 25.**  
Występowanie bólu mięśni dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-36 mies.



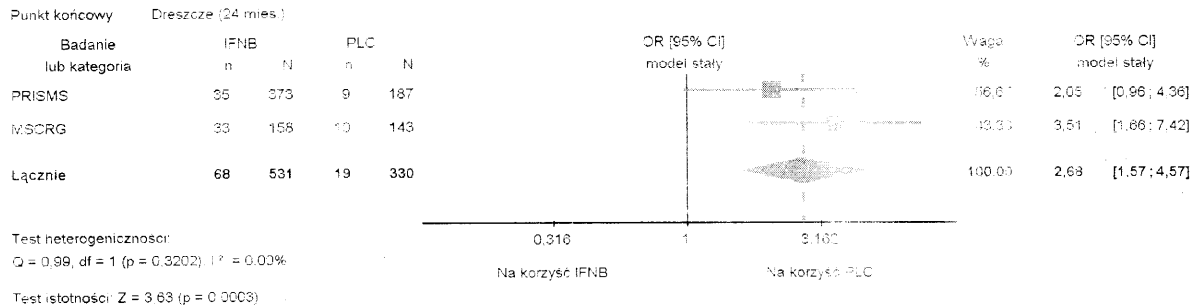
**Wykres 26.**  
Występowanie bólu w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs PLC



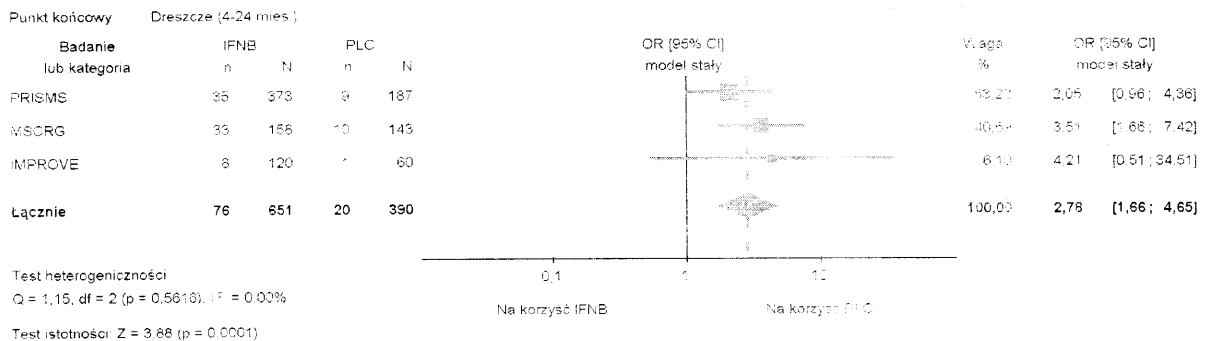
**Wykres 27.**  
Występowanie depresji dla porównania IFNB vs PLC



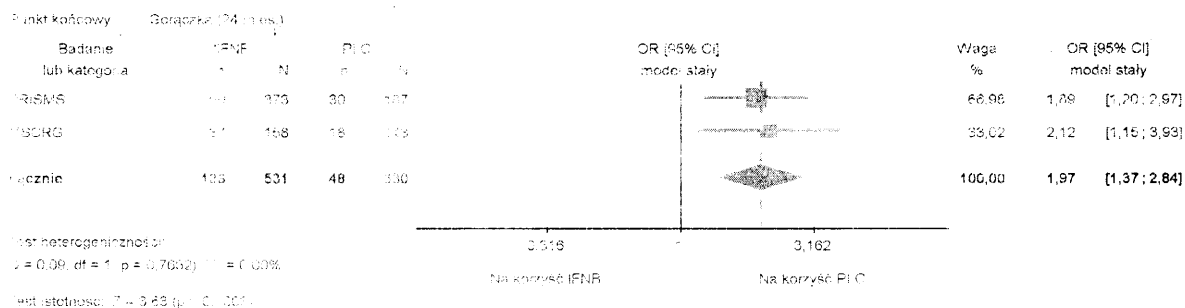
**Wykres 28.**  
Występowanie dreszczy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



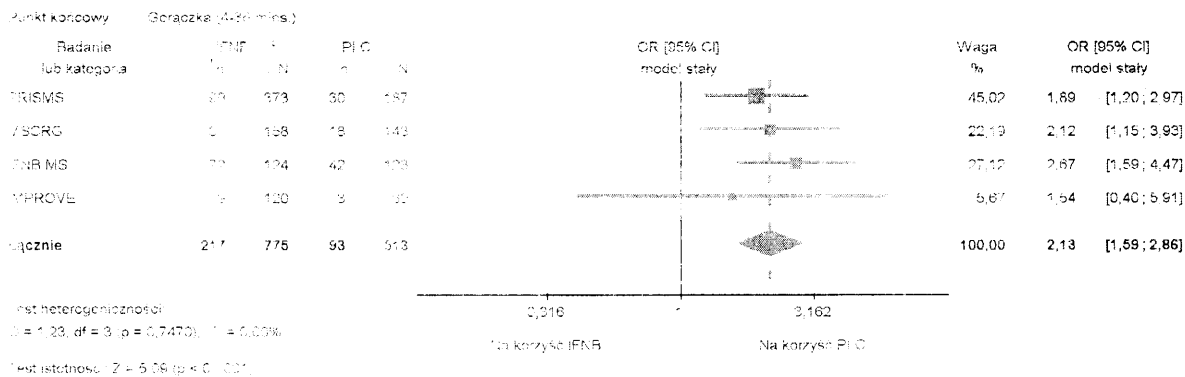
**Wykres 29.**  
Występowanie dreszczy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-24 mies.



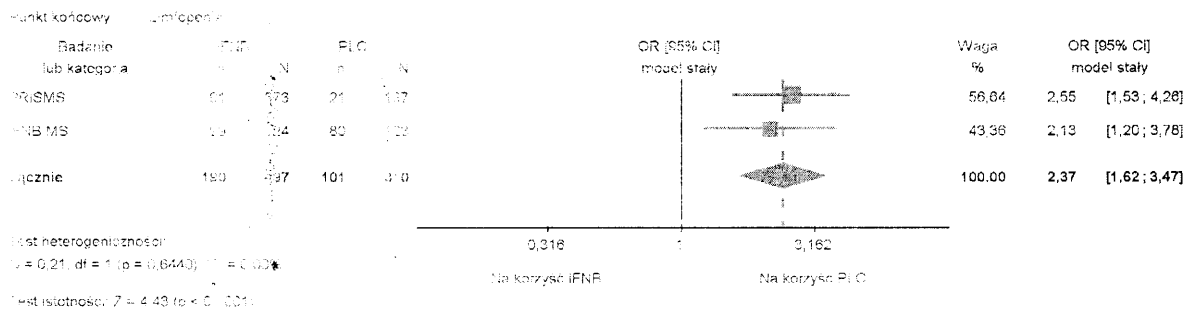
**Wykres 30.**  
Występowanie gorączki dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



**Wykres 31.**  
Występowanie gorączki dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-36 mies.

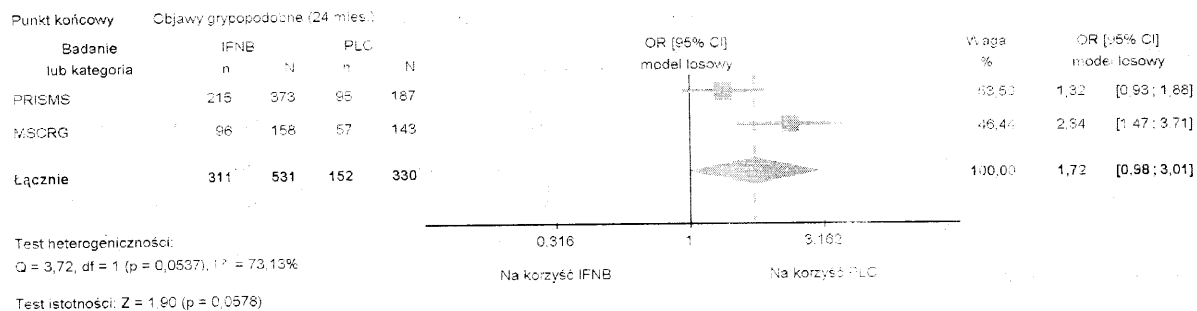


**Wykres 32.**  
Występowanie limfopenii dla porównania IFNB vs PLC

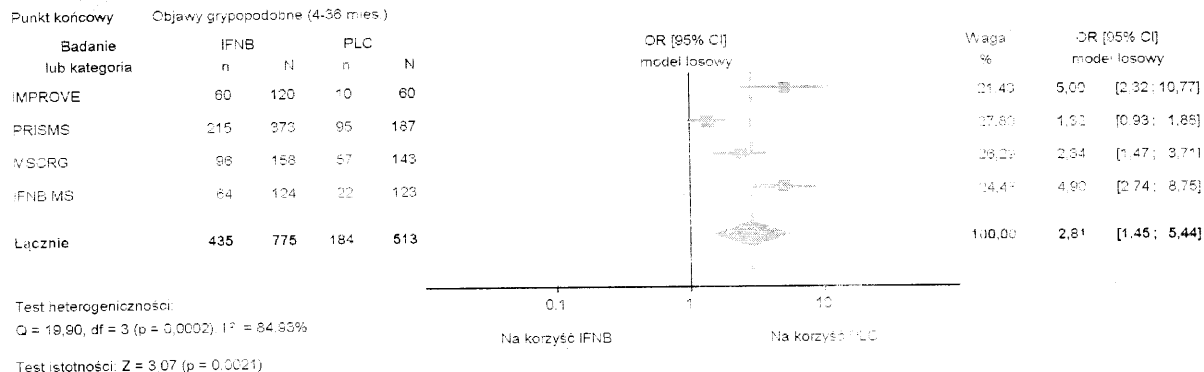




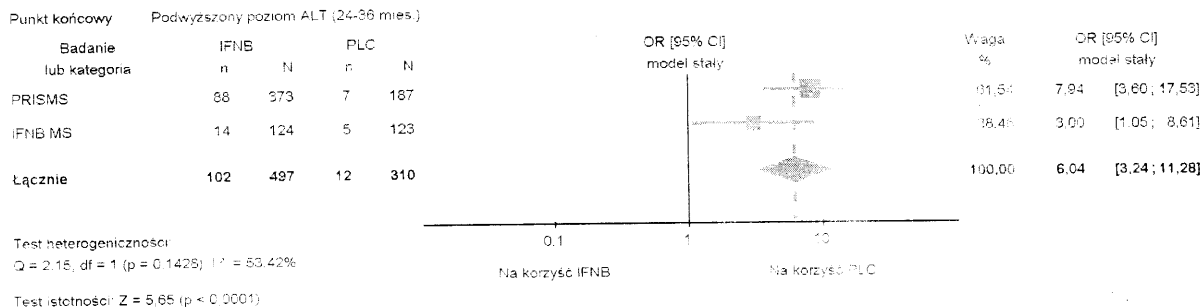
**Wykres 33.**  
Występowanie objawów grypopochodnych dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



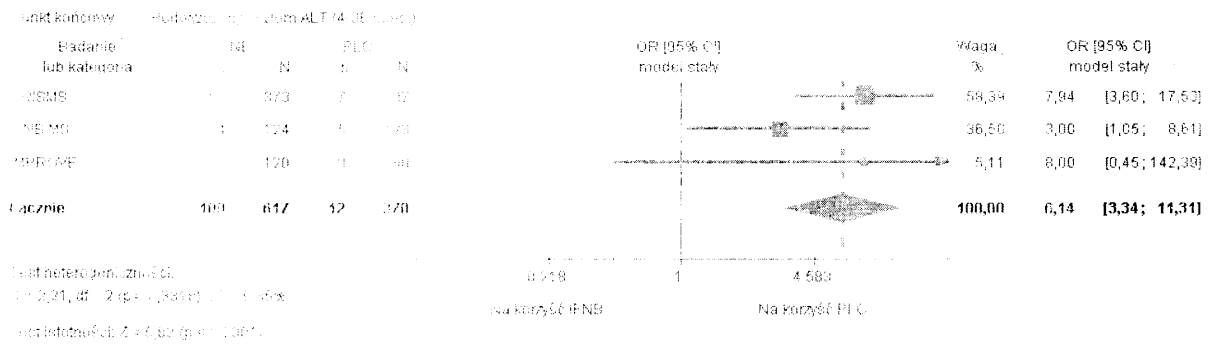
**Wykres 34.**  
Występowanie objawów grypopochodnych dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-36 mies.



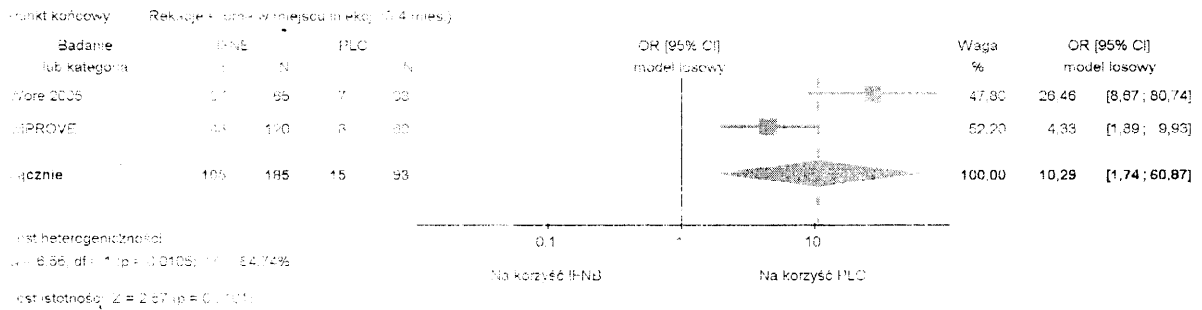
**Wykres 35.**  
Występowanie podwyższonego poziomu ALT dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24-36 mies.



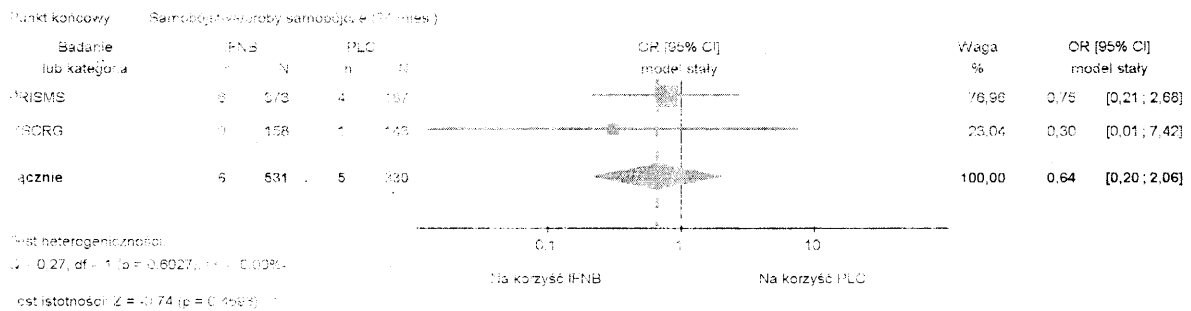
**Wykres 36.**  
Występowanie podwyższonego poziomu ALT dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-36 mies.



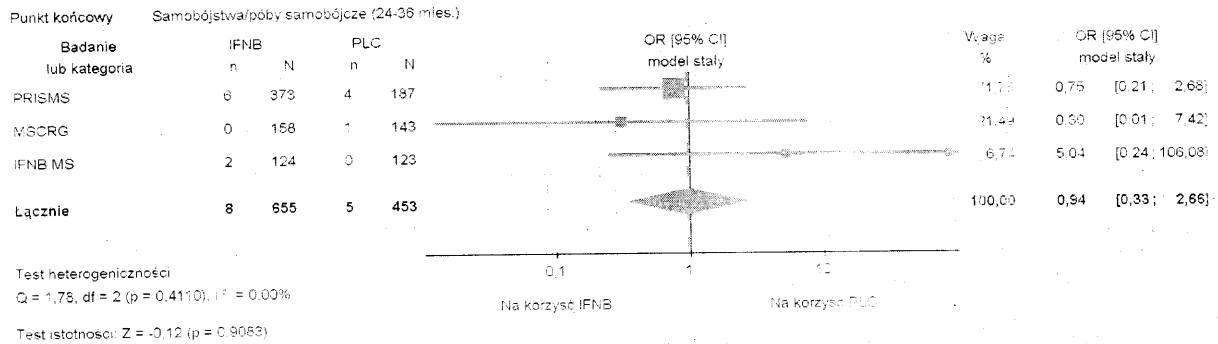
**Wykres 37.**  
Występowanie reakcji skórnych w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-4 mies.



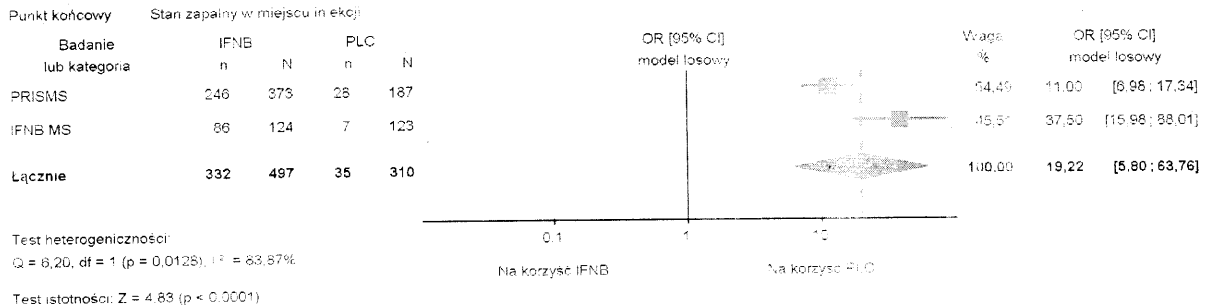
**Wykres 38.**  
Samobójstwa/próby samobójcze dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



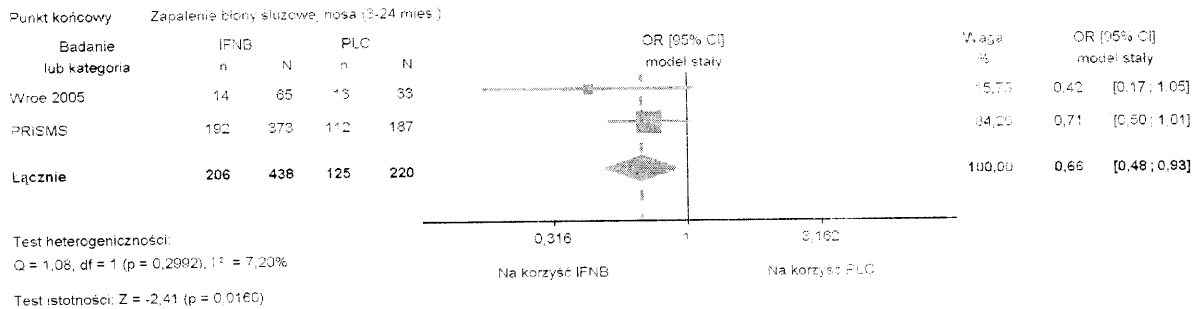
**Wykres 39.**  
Samobójstwa/próby samobójcze dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24-36 mies.



**Wykres 40.**  
Występowanie stanu zapalnego w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs PLC

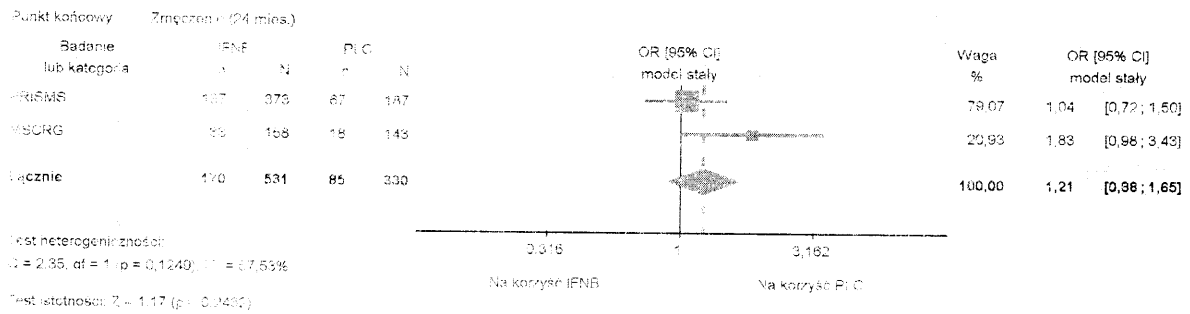


**Wykres 41.**  
Występowanie zapalenia błony śluzowej nosa dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-24 mies.



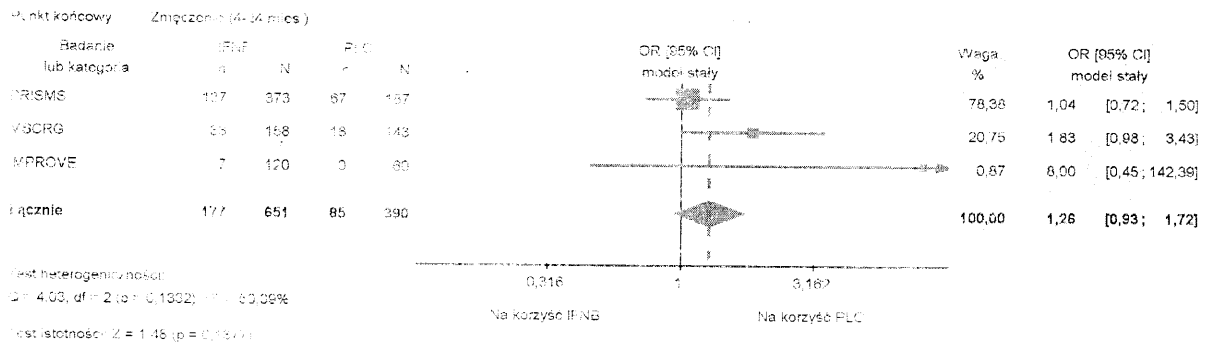
**Wykres 42.**

Występowanie zmcżenia dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



**Wykres 43.**

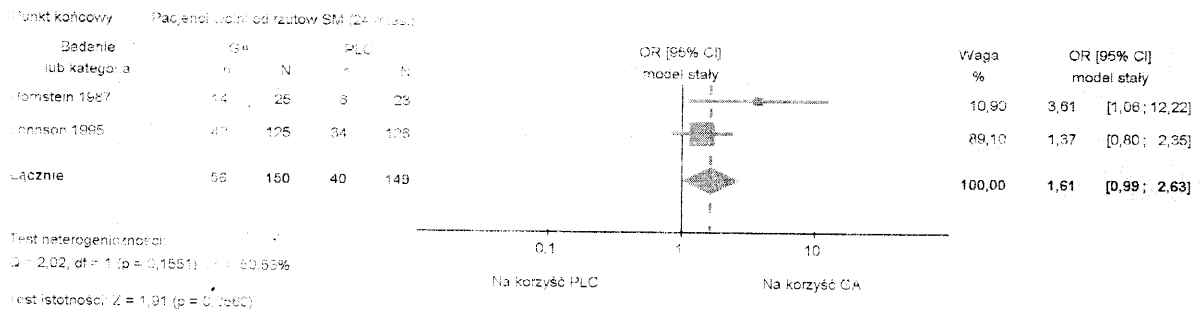
Występowanie zmcżenia dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-24 mies.



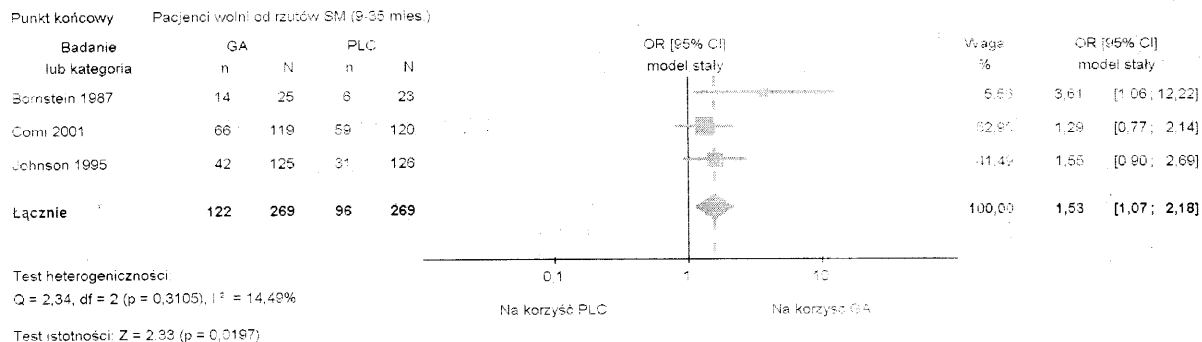
## 5.2. Wyniki porównania GA vs PLC

**Wykres 44.**

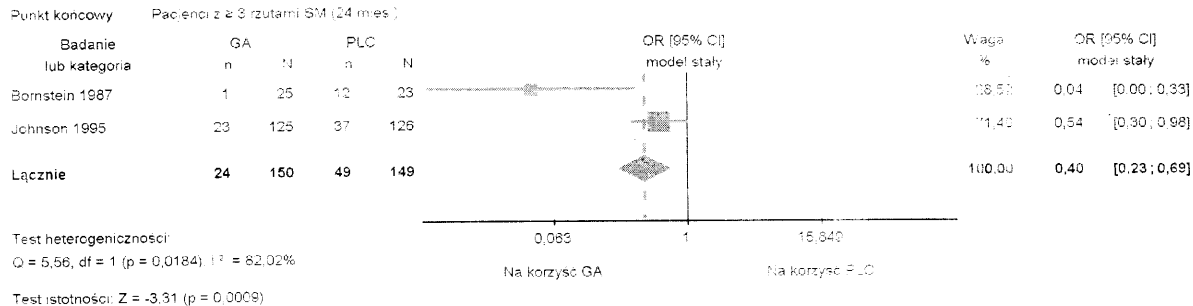
Pacjenci wolni od rzutów SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



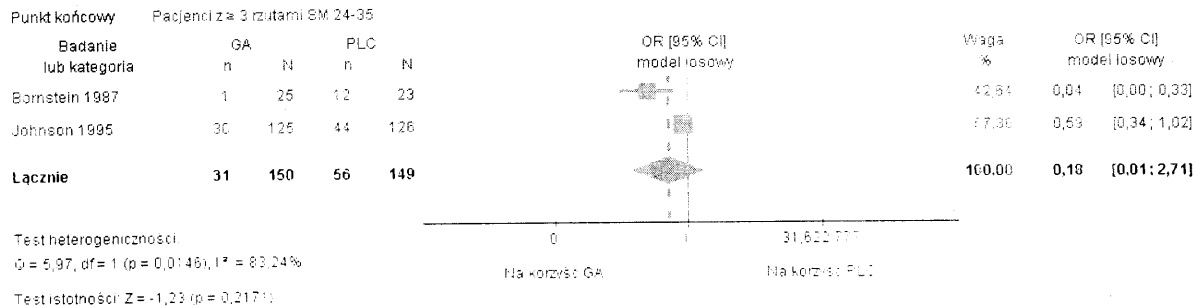
**Wykres 45.**  
Pacjenci wolni od rzutów SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 9-35 mies.



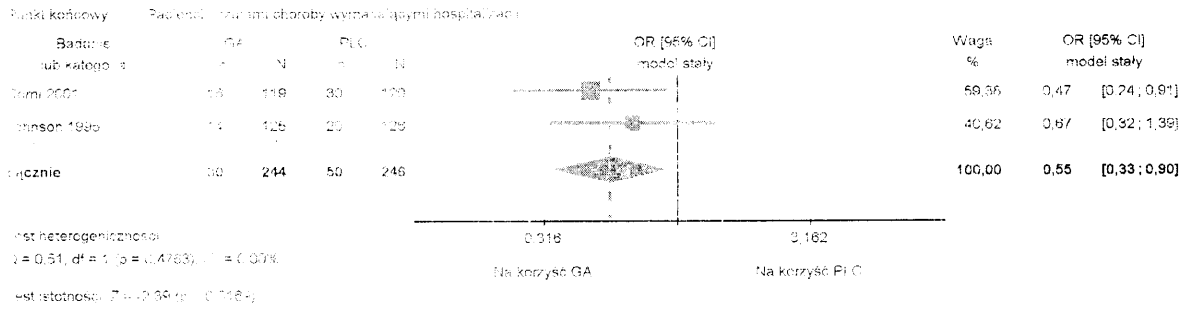
**Wykres 46.**  
Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



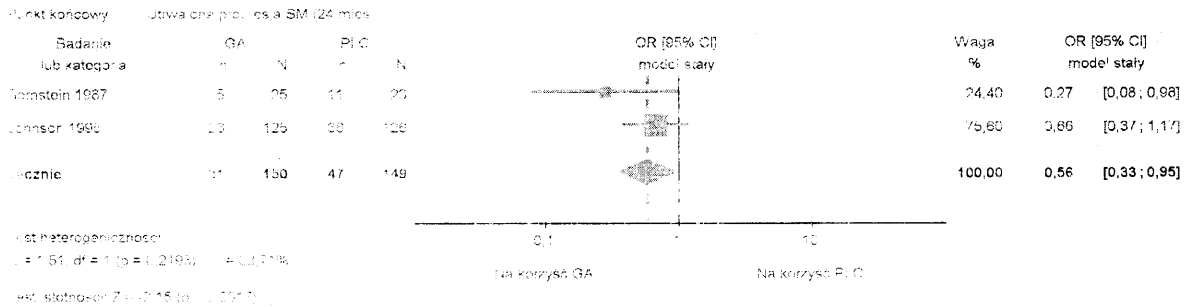
**Wykres 47.**  
Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24-35 mies.



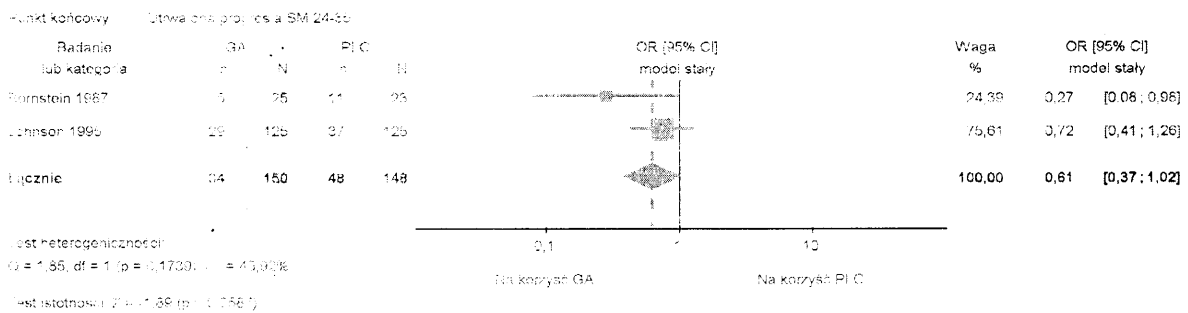
**Wykres 48.**  
Pacjenci z rzutami choroby wymagającymi hospitalizacji dla porównania GA vs PLC



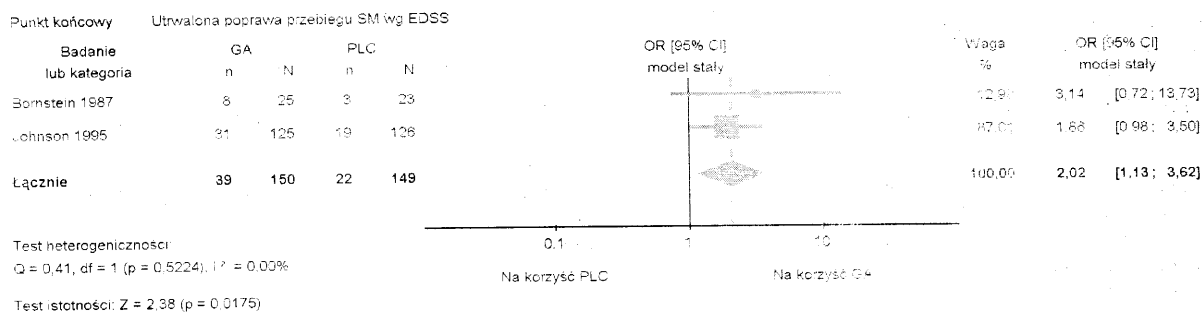
**Wykres 49.**  
Utrwalona progresja SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



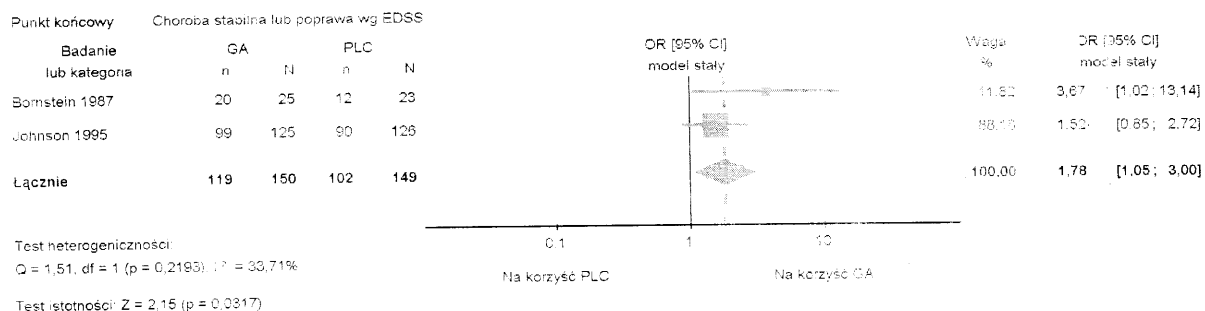
**Wykres 50.**  
Utrwalona progresja SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24-35 mies.



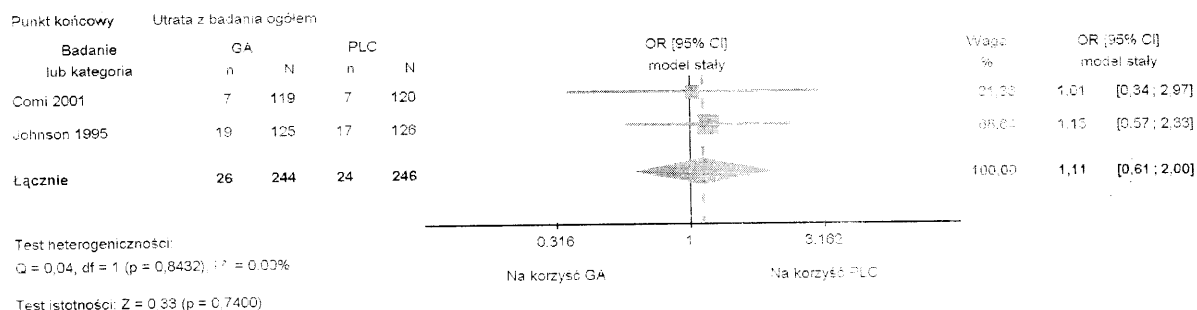
**Wykres 51.**  
Utrwalona poprawa przebiegu SM wg EDSS dla porównania GA vs PLC



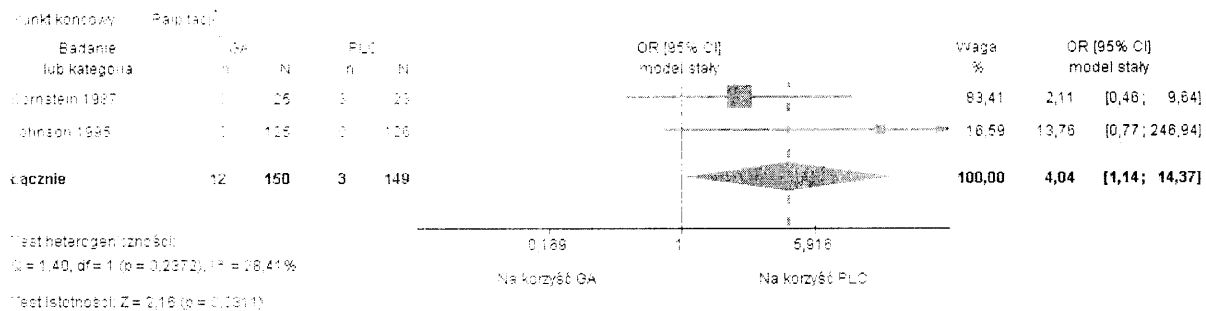
**Wykres 52.**  
Choroba stabilna lub poprawa wg EDSS dla porównania GA vs PLC



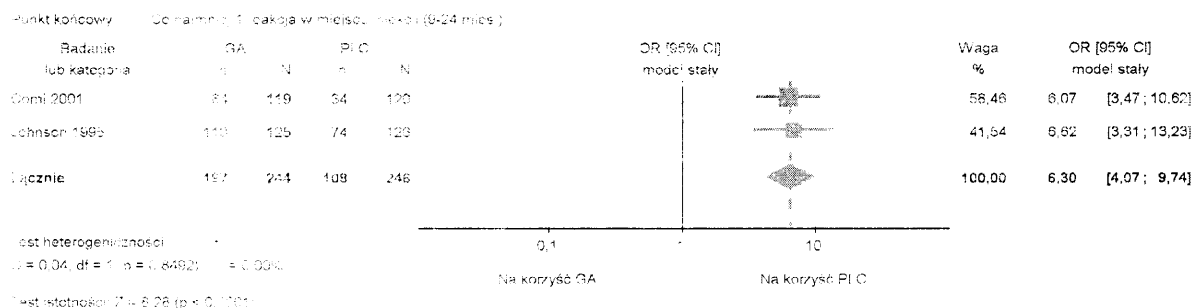
**Wykres 53.**  
Utrata z badania ogółem dla porównania GA vs PLC



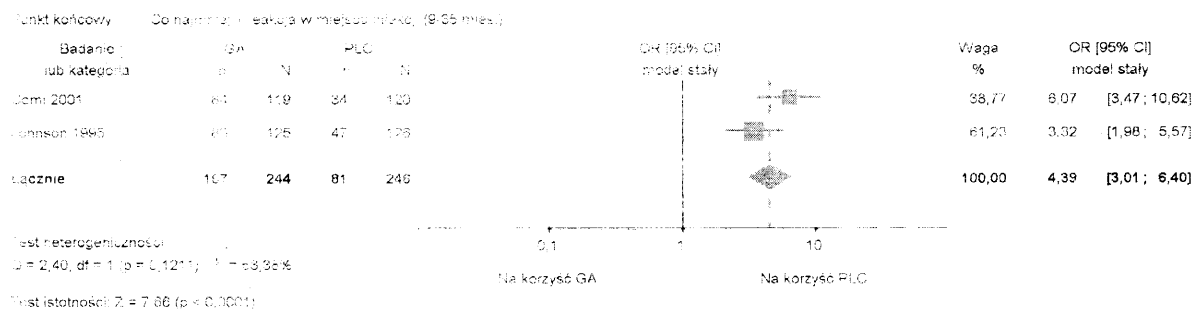
**Wykres 54.**  
Występowanie palpacji dla porównania GA vs PLC



**Wykres 55.**  
Co najmniej 1 reakcja w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 9-24 mies.

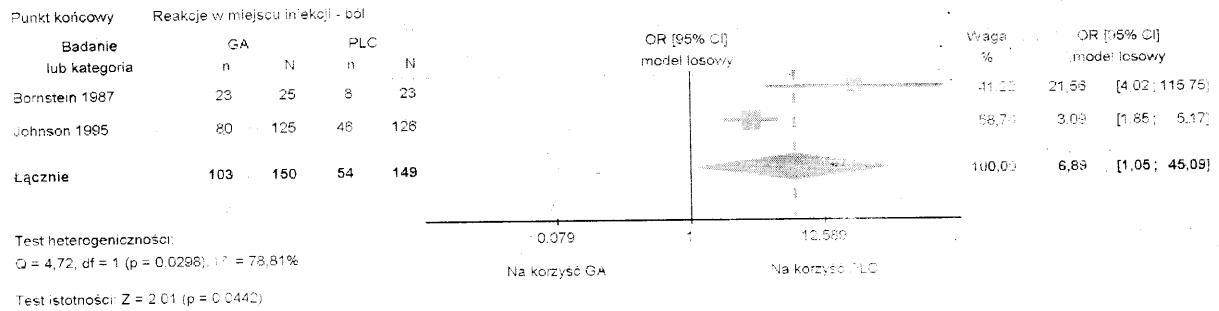


**Wykres 56.**  
Co najmniej 1 reakcja w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 9-35 mies.

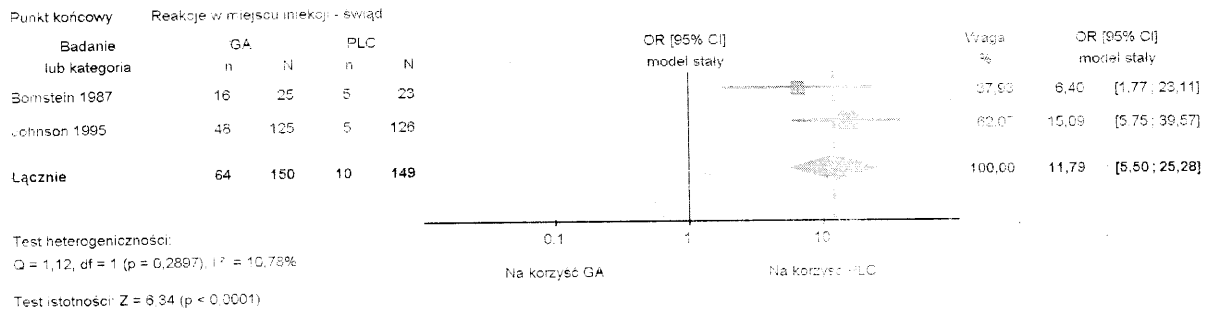




**Wykres 57.**  
Występowanie bólu w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC

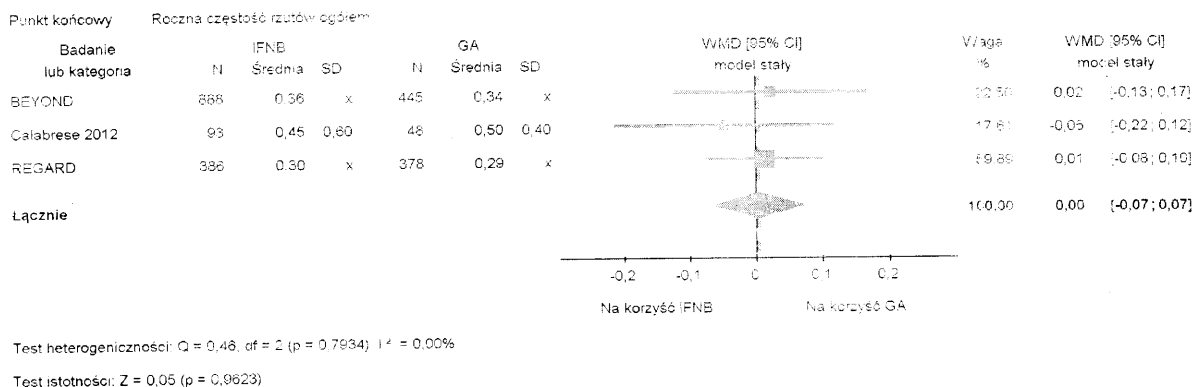


**Wykres 58.**  
Występowanie świądu w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC

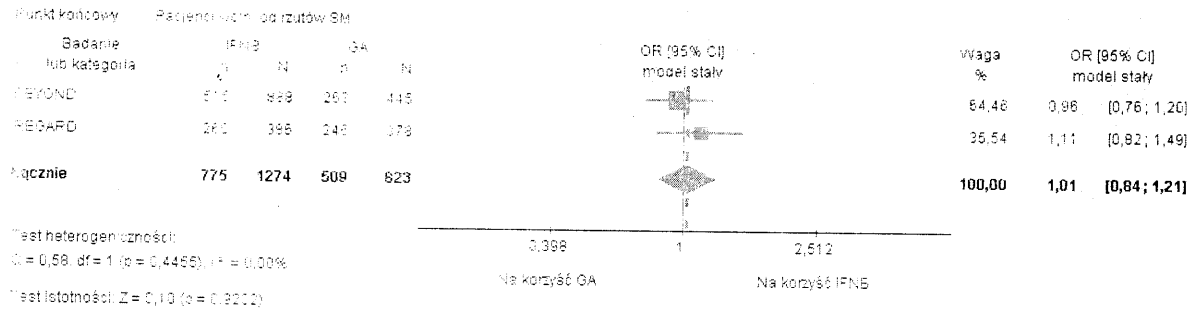


### 5.3. Wyniki porównania IFNB vs GA

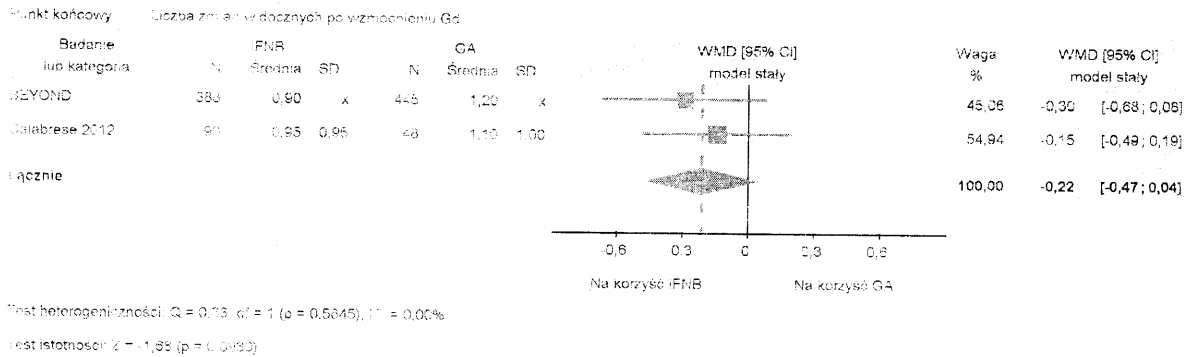
**Wykres 59.**  
Roczna częstość rzutów ogółem dla porównania IFNB vs GA



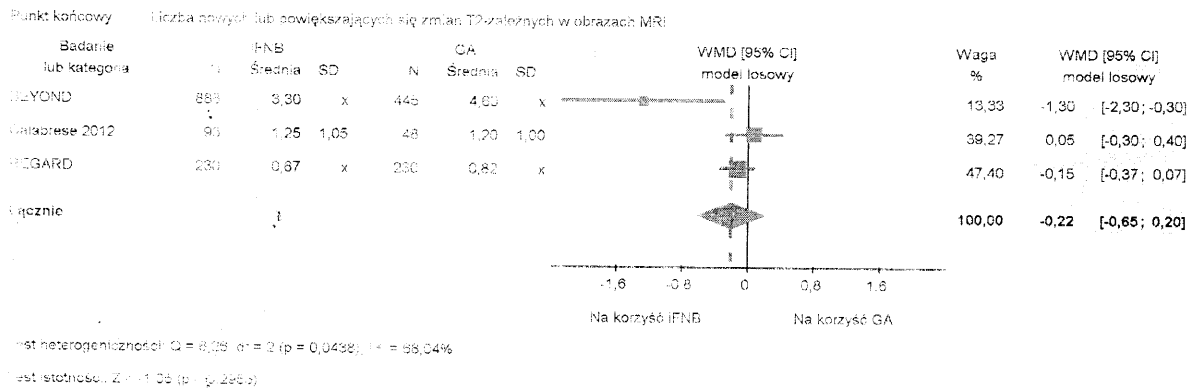
**Wykres 60.**  
Pacjenci wolni od rzutów SM dla porównania IFNB vs GA



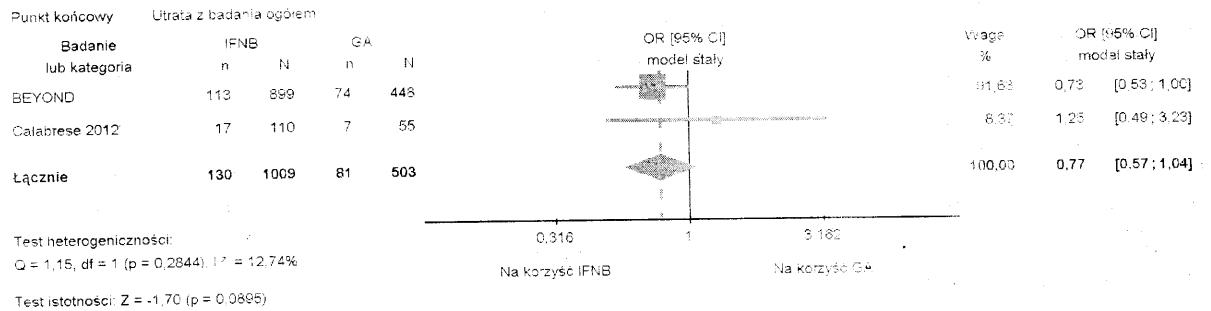
**Wykres 61.**  
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd dla porównania IFNB vs GA



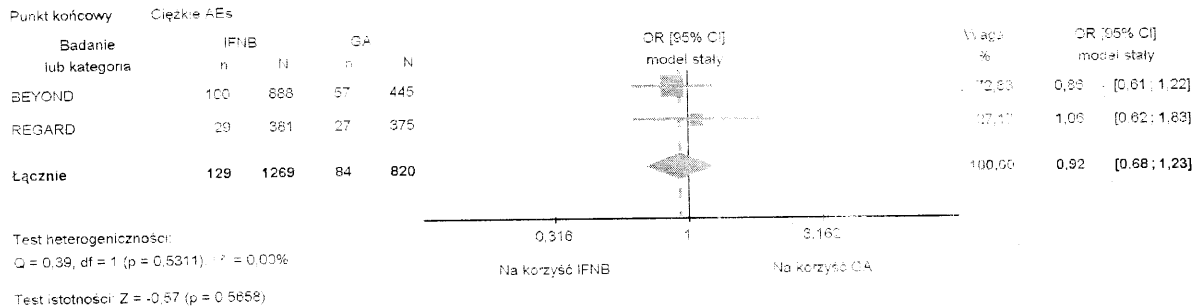
**Wykres 62.**  
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w obrazach MRI dla porównania IFNB vs GA



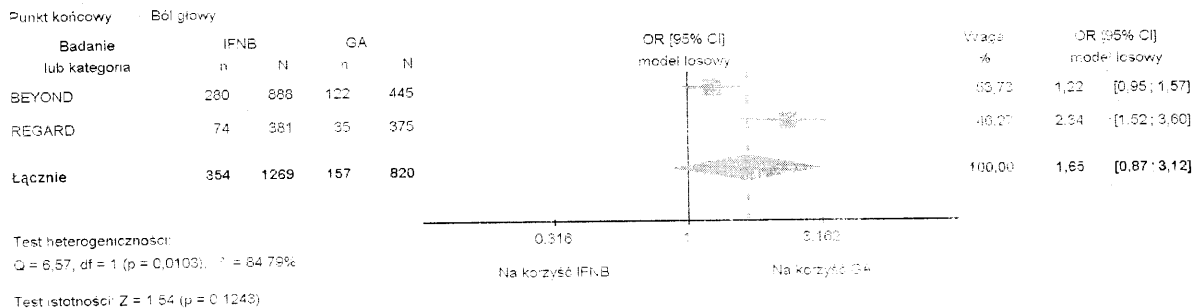
**Wykres 63.**  
Utrata z badania ogółem dla porównania IFNB vs GA



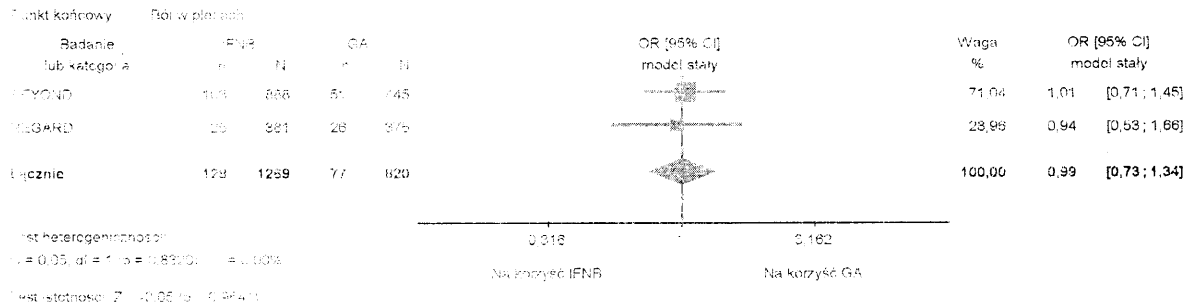
**Wykres 64.**  
Występowanie ciężkich AEs dla porównania IFNB vs GA



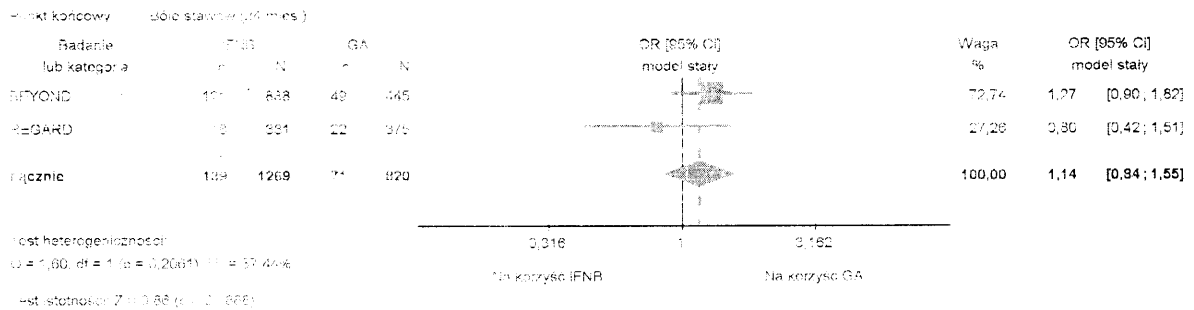
**Wykres 65.**  
Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs GA



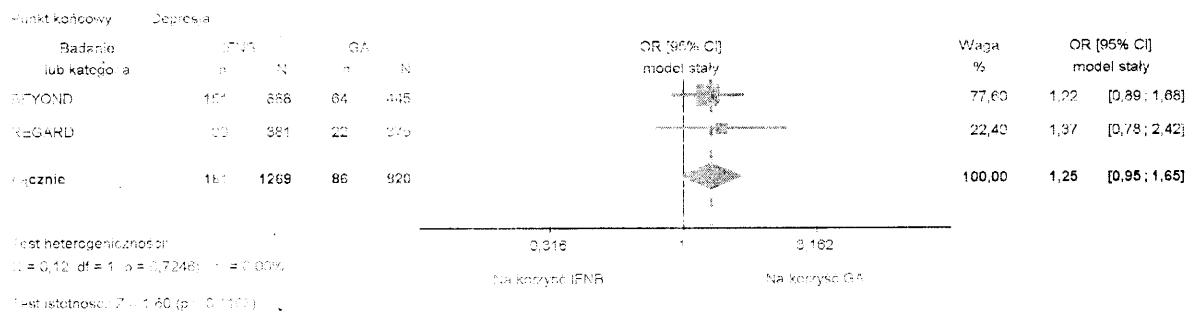
**Wykres 66.**  
Występowanie bólu w plecach dla porównania IFNB vs GA



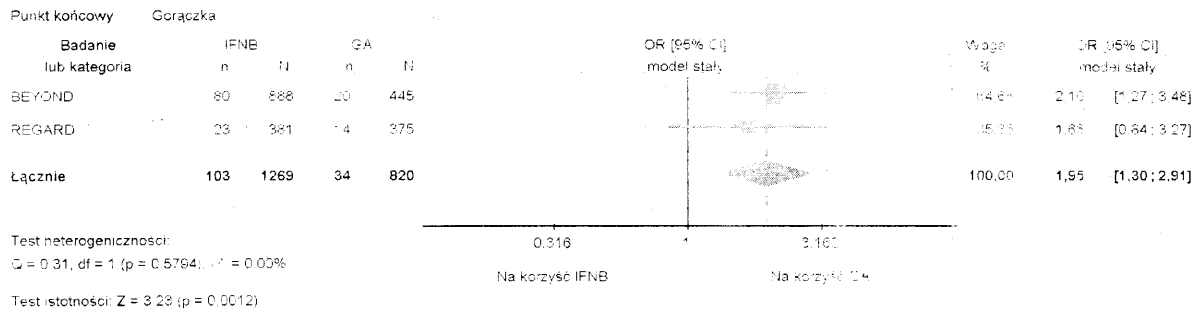
**Wykres 67.**  
Występowanie bólu stawów dla porównania IFNB vs GA



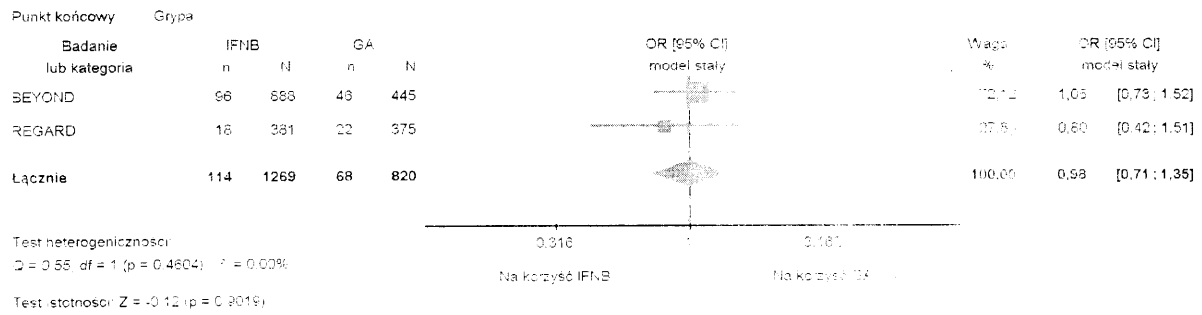
**Wykres 68.**  
Występowanie depresji dla porównania IFNB vs GA



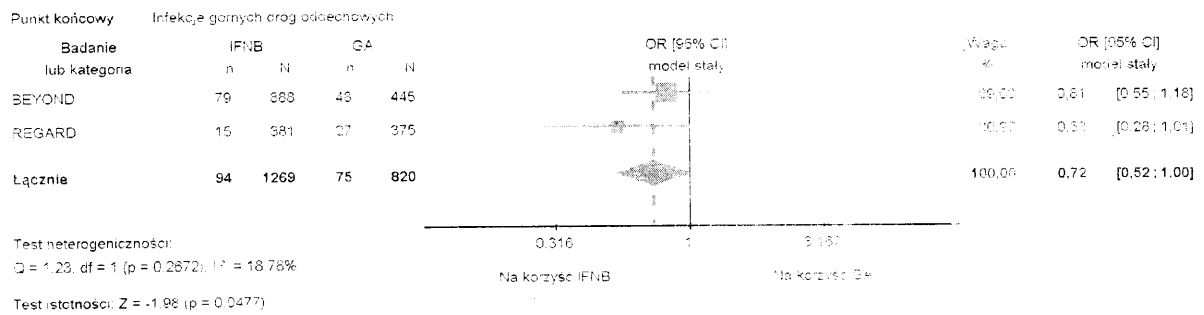
**Wykres 69.**  
Występowanie gorączki dla porównania IFNB vs GA



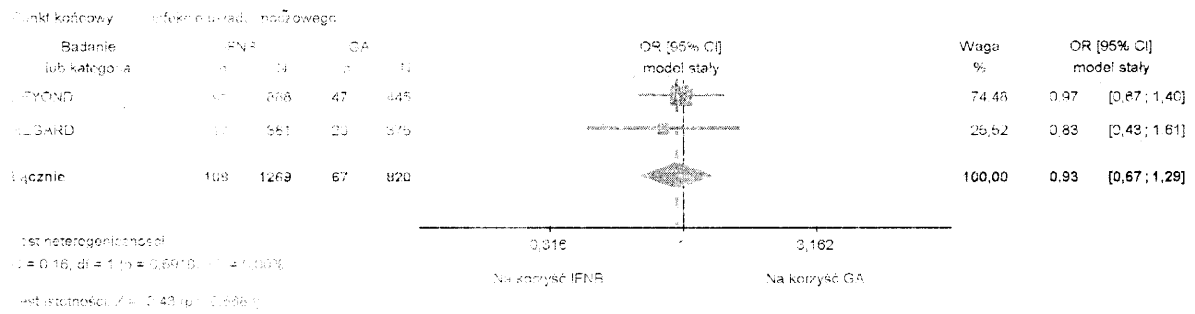
**Wykres 70.**  
Występowanie grypy dla porównania IFNB vs GA



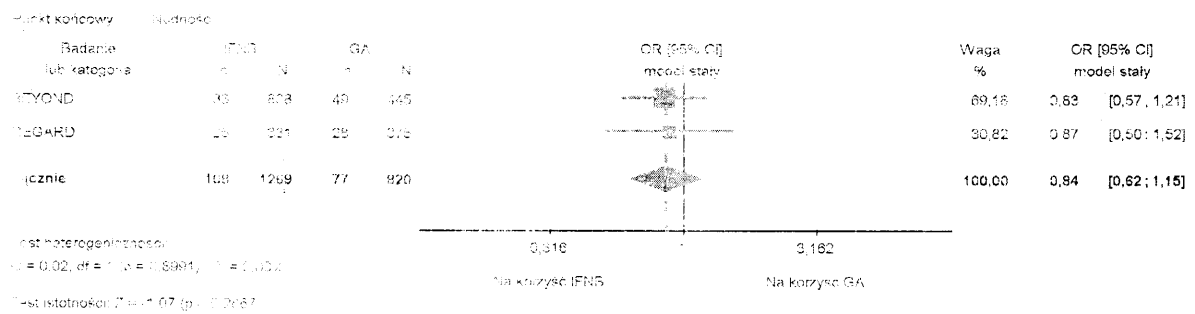
**Wykres 71.**  
Występowanie infekcji górnych dróg oddechowych dla porównania IFNB vs GA



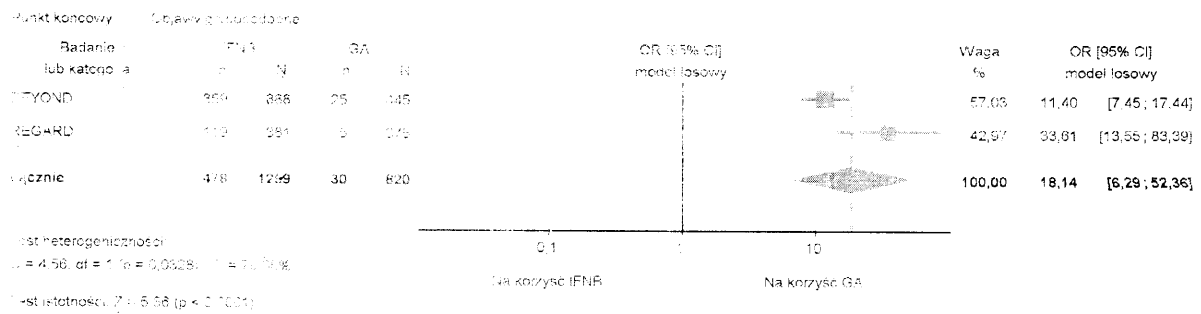
**Wykres 72.**  
Występowanie infekcji układu moczowego dla porównania IFNB vs GA



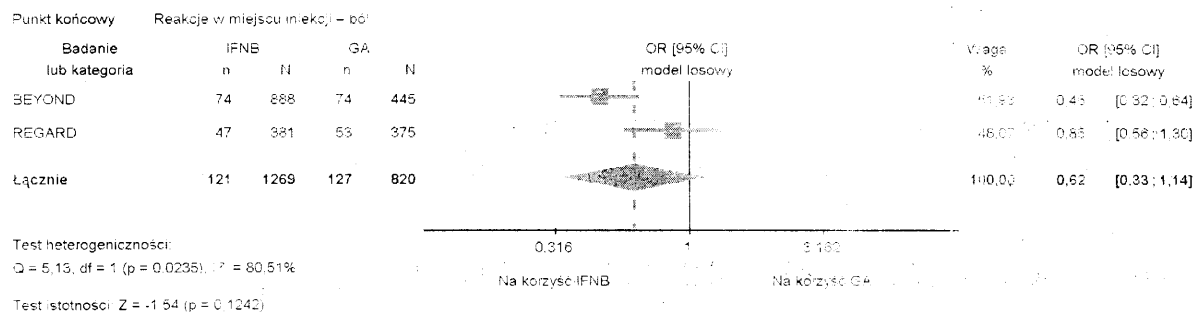
**Wykres 73.**  
Występowanie nudności dla porównania IFNB vs GA



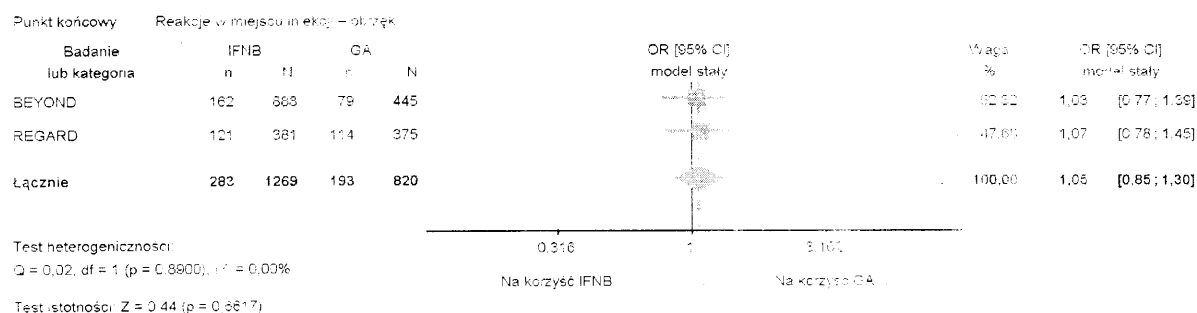
**Wykres 74.**  
Występowanie objawów grypopodobne dla porównania IFNB vs GA



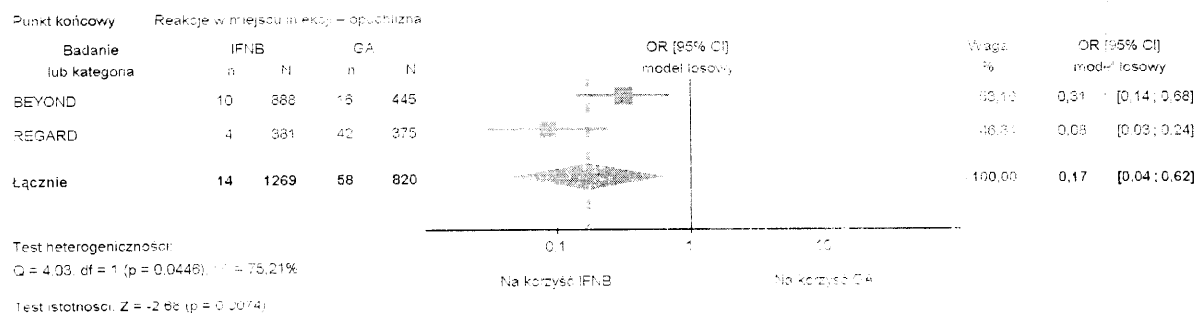
**Wykres 75.**  
Występowanie bólu w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA



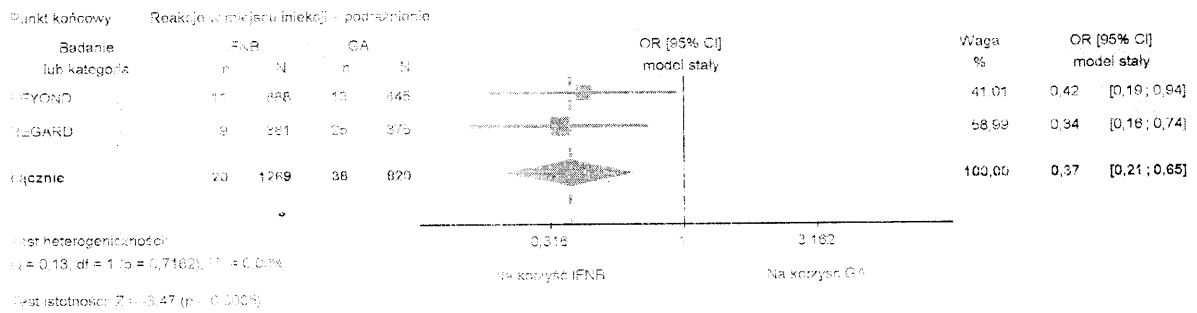
**Wykres 76.**  
Występowanie obrzęku w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA



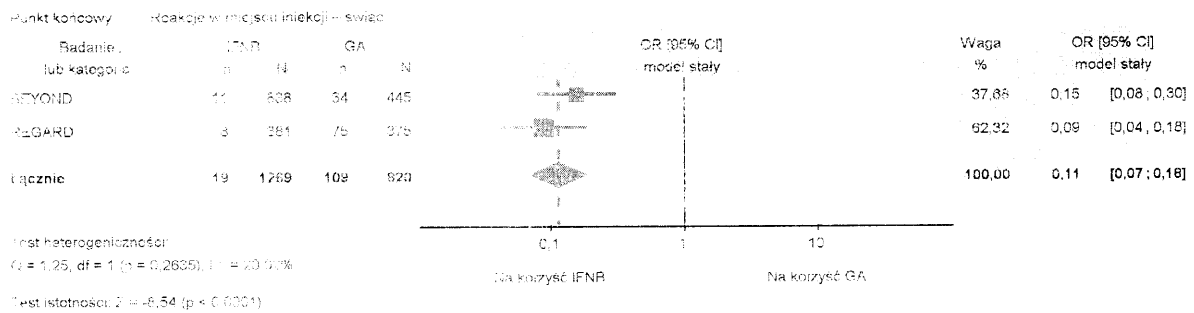
**Wykres 77.**  
Występowanie opuchlizny w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA



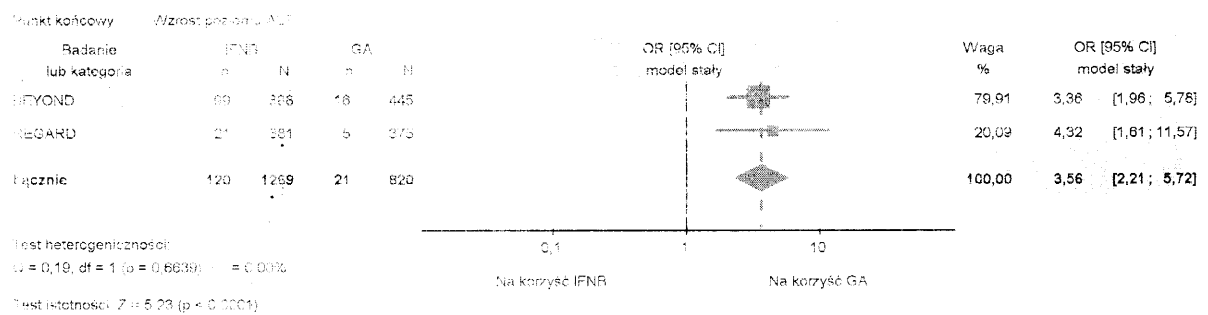
**Wykres 78.**  
Występowanie podrażnienia w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA



**Wykres 79.**  
Występowanie swiądu w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA

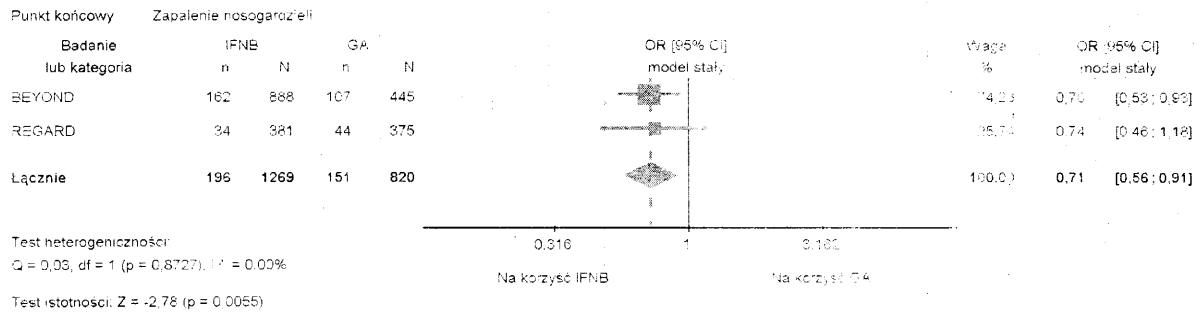


**Wykres 80.**  
Występowanie wzrostu poziomu ALT dla porównania IFNB vs GA





**Wykres 81.**  
**Występowanie zapalenia nosogardzieli dla porównania IFNB vs GA**



## CHARAKTERYSTYKA I WYNIKI BADANIA GLANCE

W pracy GLANCE porównywano natalizumab z placebo w terapii skojarzonej z octanem glatirameru. Poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki badania GLANCE.

Tabela 121.  
Charakterystyka badania GLANCE

GLANCE				
Randomizowana, wielocrodkowa próba kliniczna fazy II dla porównania NAT + GA vs GA + PLC w terapii RRSM				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek: 18-55 lat 2. Zdiagnozowane RRSM wg kryteriów McDonald'a 3. Wynik w skali EDSS 0-5 4. Zmiany w obrazie MRI odpowiadające zmianom SM 5. Terapia GA $\geq$ 12 mies. przed włączeniem do badania 6. $\geq$ 1 rzut SM w okresie 12 mies. poprzedzających badanie		1. Inne typy SM (progresywne) 2. Rzut w okresie 50 dni przed randomizacją 3. Klinicznie istotna infekcja w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania 4. Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych (również w wywiadzie), wskazujące na jakąkolwiek poważną chorobę wykluczającą podanie NAT lub GA, poważna reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, stwierdzona nadwrażliwość na lek, nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkiem nieprzyrzutowego raka podstawnokomórkowego) 5. Wcześniejsze terapie: naświetlanie gruczołów limfatycznych, kiadrybina, szczepienia (komórki T, receptory komórek T), NAT lub inne przeciwciała monoklonalne, mitoksantron, cyklofosfamid, IFN w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania, cyklosporyna, metotreksat, dożylnie immunoglobulina, plasmafereza, cytofereza, mykofenolan mofetilu w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania, 4-aminopirydyna, dożylnie lub doustnie sterydy w ciągu 50 dni przed rozpoczęciem badania.		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>				
<b>po 6 mies.</b>				
<b>I-rzędowy PK:</b>		<b>Pozostałe oceniane PK:</b>		
1. Zmiany w obrazie MRI		rzuty choroby, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony), utrata z badania		
<b>Charakterystyka populacji</b>				
Cecha populacji	NAT + GA	IFNB+ GA	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	55	55	110	NS
Wiek w latach: średnia (SD)	40,2 (9,1)	42,5 (6,9)	41,3 (8,1)	NS
Odsótek mężczyzn (% pacjentów)	9	24	16	BD
Czas trwania choroby: mediana [zakres]	5 [1; 24]	5 [1; 26]	5 [1; 26]	NS
Liczba rzutów w ostatnim roku: średnia (SD)	1,4 (0,6)	1,3 (0,6)	1,4 (0,6)	NS
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,6 (1,2)	2,7 (1,1)	2,7 (1,1)	NS
Wcześniejsze Rodzaj LMPCh (%)	GA (100)	GA (100)	GA (100)	ND

		GLANCE			
LMPCh	Czas leczenia GA: mediana [mies.]	31,4	38,5	33,9	NS
	Ilość zmian wzmożonych Gd: średnia (SD)	0,8 (1,9)	0,4 (0,9)	0,6 (1,5)	NS
Interwencja i komparator					
Schemat badania	NAT + GA vs GA + PLC Schemat 1:1, układ równoległy				
Interwencje	NAT w dawce 300 mg podawane w postaci infuzji dożylnych raz na 4 tyg.; GA w dawce 20 mg podskórnie raz na dobę.; PLC				
Kointerwencje	bd				
Okres leczenia	do 24 tyg				
Okres obserwacji	bd				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	TAK, brak opisu metody				
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne				
Zaślepienie	Podwójne; brak opisu				
Utrata z badania (%)	NAT + GA: 5/55 (9%) vs GA + PLC: 3/55 (5%) przyczyny utraty opisane prawidłowo				
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>				
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: ITT				
Ocena w skali Jadad	3/5				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)				
Sponsor badania	Biogen Idec i Llan Pharmaceuticals				

Tabela 122

Wyniki badania GLANCE dla porównania NAT + GA vs GA + PLC w odniesieniu skuteczności (dane dichotomiczne)

Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT + GA n/N (%)	GA + PLC n/N (%)	OR[95%CI]	RD[95%CI]	NNT(H)[95%CI]	p	G
<b>Rzuty choroby</b>								
Pacjenci wolni od rzutów SM	6	43/55 (78%)	40/55 (73%)	1,34 [0,66, 3,22]	0,05 [-0,11, 0,22]	NS	0,656	§
Pacjeroci z ≥1 rzutem SM	6	9/55 (16%)	14/55 (25%)	0,57 [0,22, 1,46]	-0,09 [-0,24, 0,06]	NS	BD	§
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>								
Brak nowych zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd	6	38/55 (69%)	30/55 (55%)	1,86 [0,85, 4,06]	0,15 [-0,03, 0,32]	NS	BD	§
Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w obrazie MRI	6	37/55 (67%)	28/55 (51%)	1,98 [0,92, 4,29]	0,16 [-0,02, 0,34]	NS	BD	§
Brak nowych, hipointensywnych zmian T1-zależnych w obrazie MRI	6	40/55 (73%)	37/55 (67%)	1,30 [0,57, 2,94]	0,05 [-0,12, 0,23]	NS	BD	§
<b>Utrata z badania</b>								
Utrata z badania ogółem	6	4/55 (7%)	3/55 (5%)	1,36 [0,29, 6,38]	0,02 [-0,07, 0,11]	NS	BD	§
Utrata z badania z powodu AE	6	0/55 (0%)	2/55 (4%)	0,19 [0,01, 4,11]	-0,04 [-0,10, 0,02]	NS	BD	§
<b>Zgony</b>								
Zgon	6	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	ND	BD	ND

Tabela 123.  
Wyniki badania GLANCE dla porównania NAT + GA vs GA + PLC w odniesieniu do skuteczności (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT + GA		GA + PLC		NAT + GA vs GA + PLC	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>Rzuty choroby</b>								
Roczna częstość rzutów <sup>a</sup>	6	55	0,40 (bd)	55	0,67 (bd)	-0,27 [-0,72; 0,18]	0,237	Ś
<b>Przebieg choroby wg EDSS</b>								
Wynik wg EDSS	6	55	2,5 <sup>b</sup>	55	2,5 <sup>b</sup>	ND	BD	ND
<b>Zmiany MRI</b>								
Liczba nowych zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd	6	55	0,6 (1,8)	55	2,3 (5,3)	-1,70 [-3,18; -0,22]	0,020	W
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w obrazie MRI	6	55	0,5 (1,1)	55	1,3 (2,1)	-0,80 [-1,43; -0,17]	0,029	W
Liczba nowych, hipointensywnych zmian T1-zależnych w obrazie MRI	6	55	0,2 (0,5)	55	0,4 (0,8)	-0,20 [-0,45; 0,05]	0,359	Ś

a) Roczna częstość rzutów z dostosowaniem  
b) Mediana.

Tabela 124.  
Wyniki badania GLANCE dla porównania NAT + GA vs GA + PLC w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT + GA n/N (%)	GA + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
<b>Działania niepożądane</b>								
AEs ogółem	6	50/55 (91%)	51/55 (93%)	0,78 [0,20; 3,09]	-0,02 [-0,12; 0,08]	NS	BD	Ś
SAEs ogółem	6	1/55 (2%)	2/55 (4%)	0,48 [0,04; 5,58]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	BD	Ś
AEs prowadzące do przerwania leczenia	6	1/55 (2%)	1/55 (2%)	1,00 [0,06; 16,40]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	BD	Ś

Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT + GA n/N (%)	GA + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
<b>Działania niepożądane z podziałem na rodzaj zdarzenia</b>								
Ból głowy	6	17/55 (31%)	15/55 (27%)	1,19 [0,52; 2,72]	0,04 [-0,13; 0,21]	NS	BD	§
Zapalenie nosogardzieli	6	7/55 (13%)	11/55 (20%)	0,58 [0,21; 1,64]	-0,07 [-0,21; 0,06]	NS	BD	§
Nudności	6	9/55 (16%)	8/55 (15%)	1,15 [0,41; 3,24]	0,02 [-0,12; 0,15]	NS	BD	§
Infekcja górnych dróg oddechowych	6	9/55 (16%)	5/55 (9%)	1,96 [0,61; 6,27]	0,07 [-0,05; 0,20]	NS	BD	§
Zapalenie zatok	6	9/55 (16%)	4/55 (7%)	2,49 [0,72; 8,65]	0,09 [-0,03; 0,21]	NS	BD	§
Ból pleców	6	9/55 (16%)	4/55 (7%)	2,49 [0,72; 8,65]	0,09 [-0,03; 0,21]	NS	BD	§
Ból stawów	6	5/55 (9%)	1/55 (2%)	5,43 [0,61; 47,83]	0,07 [-0,07; 0,16]	NS	BD	§
Zaczerwienienie	6	6/55 (11%)	1/55 (2%)	6,61 [0,77; 56,86]	0,09 [0,001; 0,18]	11 [5; 786]	BD	§
Infekcja dróg moczowych	6	3/55 (5%)	6/55 (11%)	0,47 [0,11; 1,99]	-0,05 [-0,16; 0,05]	NS	BD	
Infekcje oportunistyczne	6	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	ND	ND	ND
Reakcje związane z iniekcją (jakakolwiek po 2h od rozpoczęcia iniekcji)	6	6/55 (11%)	7/55 (13%)	0,84 [0,26; 2,68]	-0,02 [-0,14; 0,10]	NS	BD	§
Reakcje związane z iniekcją (ból głowy)	6	4/55 (7%)	4/55 (7%)	1,00 [0,24; 4,22]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	BD	§
Reakcje związane z iniekcją (zawroty głowy)	6	0/55 (0%)	1/55 (2%)	0,19 [0,01; 4,11]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	BD	§
Reakcje związane z iniekcją (obrzęk, ból, zaczerwienienie)	6	9/55 (16%)	3/55 (5%)	3,39 [0,87; 13,29]	0,11 [-0,04; 0,22]	NS	BD	§
Reakcje związane z iniekcją (reakcje uogólnione)	6	0/55 (0%)	2/55 (4%)	0,19 [0,01; 4,11]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	BD	§
Nastój depresyjny	6	0/55 (0%)	1/55 (2%)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	BD	§

Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT + GA n/N (%)	GA + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
Pogłębienie depresji	6	3/55 (5%)	1/55 (2%)	3,12 [0,31; 30,92]	0,04 [-0,03; 0,11]	NS	BD	Ś
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	6	BD/55	BD/55	ND	ND	ND	BD <sup>a)</sup>	ND
Wyniki dotyczące zdrowia fizycznego i oznak życiowych	6	BD/55	BD/55	ND	ND	ND	BD <sup>a)</sup>	ND
<b>SAEs z podziałem na rodzaj zdarzenia</b>								
Planowa operacja biodra	6	1/55 (2%)	0/55 (0%)	3,06 [0,12; 76,64]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	BD	Ś
Hospitalizacja z powodu rzutu SM	6	0/55 (0%)	1/55 (2%)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	BD	Ś
Reakcja anafilaktyczna (GA)	6	0/55 (0%)	1/55 (2%)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	BD	Ś
Ciężka infekcja	6	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	ND	ND	ND

a) Brak klinicznie istotnych różnic pomiędzy grupami.



## 7. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI OCENY HOMOGENICZNOŚCI BADAŃ

### 7.1. Zestawienie punktów końcowych raportowanych w badaniach

Tabela 125.

Analiza punktów końcowych dotyczących rzutów choroby raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Dostępność danych	NAT vs PLC		IFNB vs PLC		GA vs PLC		IFNB vs GA	FNG vs PLC	FNG vs IFNB
Roczna częstość rzutów ogółem									
Okres obserwacji [mies.]	12	24	Bd umożliwiające przeprowadzenie obliczeń		Bd umożliwiające przeprowadzenie obliczeń		24	24	12
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (942)					3 (2238)	1 (843)	1 (860)
Analiza danych	ITT		ND		ND		ITT oraz mITT (≥ 1 dawka)	ITT	mITT (≥ 1 dawka)
Roczna częstość rzutów wymagających podania sterydów									
Okres obserwacji [mies.]	24						24	24	12
Liczba badań (N)	1 (942)		Brak danych		Brak danych		1 (764)	1 (843)	1 (860)
Analiza danych	ITT						ITT	ITT	mITT (≥ 1 dawka)
Średnia częstość rzutów ogółem na pacjenta									
Okres obserwacji [mies.]	24	4	24	9	24	≥35	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (180)	1 (560)	1 (239)	2 (299)	1 (251)			



Dostępność danych	NAT vs PLC		IFNB vs PLC			GA vs PLC			IFNB vs GA	FNG vs PLC	FNG vs IFNB	
Analiza danych	ITT		ITT			ITT oraz miTT (pacjenci, dla których były dostępne dane)						
<b>Pacjenci wolni od rzutów choroby</b>												
Okres obserwacji [mies.]	12	24	3-6	12	24	36	9	24	≥35	24	24	12
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (942)	2 (111)	1 (560)	2 (399)	1 (247)	1 (239)	2 (299)	1 (251)	2 (2097)	1 (843)	1 (860)
Analiza danych	ITT		ITT oraz miTT (wyłącznie pacjenci z 24 mies. O)				ITT oraz miTT (pacjenci, dla których były dostępne dane)			ITT oraz miTT (≥ 1 dawka)	ITT	miTT (≥ 1 dawka)
<b>Pacjenci z 1 rzutem SM</b>												
Okres obserwacji [mies.]	12	24	24			24						12
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (942)	1 (172)			1 (48)			Brak danych		Brak danych	1 (860)
Analiza danych	ITT		miTT (wyłącznie pacjenci z 24 mies. O)				miTT (pacjenci, dla których były dostępne dane)					miTT (≥ 1 dawka)
<b>Pacjenci z 2 rzutami</b>												
Okres obserwacji [mies.]	12	24	24			24						12
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (942)	1 (172)			1 (48)			Brak danych		Brak danych	1 (860)
Analiza danych	ITT		miTT (wyłącznie pacjenci z 24 mies. O)				miTT (pacjenci, dla których były dostępne dane)					miTT (≥ 1 dawka)
<b>Pacjenci z ≥ 3 rzutami</b>												
Okres obserwacji [mies.]	12	24	24			24			≥35	Brak danych		12
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (942)	2 (732)			2 (299)			1 (251)	Brak danych		1 (860)

Dostępność danych	NAT vs PLC	IFNB vs PLC	GA vs PLC	IFNB vs GA	FNG vs PLC	FNG vs IFNB
Analiza danych	ITT	ITT oraz mITT (wyłącznie pacjenci z 24 mies. OI)	ITT oraz mITT (pacjenci, dla których były dostępne dane)			mITT (≥ 1 dawka)
Pacjenci z ciężkimi rzutami						
Okres obserwacji [mies.]	24				24	
Liczba badań (N)	1 (942)	Brak danych	Brak danych	Brak danych	1 (843)	Brak danych
Analiza danych	ITT				ITT	
Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów						
Okres obserwacji [mies.]	24	24	9	24		
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (560)	1 (239)	1 (1335)	Brak danych	Brak danych
Analiza danych	ITT	ITT	ITT	ITT		

a) Raportowane jako działania niepożądane

Tabela 126.

Analiza punktów końcowych dotyczących przebiegu choroby wg EDSS raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Dostępność danych	NAT vs PLC	IFNB vs PLC	GA vs PLC	IFNB vs GA	FNG vs PLC	FNG vs IFNB
Utrwalona progresja SM przez 12 tyg.						
Okres obserwacji [mies.]	24	24	24	≥35	24	24
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (560)	2 (299)	1 (251)	1 (1333)	1 (843)
Analiza danych	ITT	ITT	ITT oraz mITT (pacjenci dla których były dostępne dane)		mITT (≥ 1 dawka)	ITT
						mITT (≥ 1 dawka)

Dostępność danych	NAT vs PLC	IFNB vs PLC				GA vs PLC	IFNB vs GA	FNG vs PLC	FNG vs IFNB
<b>Utrwalona progresja SM przez 24 tyg.</b>									
Okres obserwacji [mies.]	Bd umożliwiających przeprowadzenie obliczeń	12	24	36	60		24	24	
Liczba badań (N)		1 (301)		1 (247)		Brak danych	1 (764)	1 (843)	Brak danych
Analiza danych	ND	ITT					ITT / post - hoc	ITT	
<b>Choroba stabilna lub poprawa przebiegu</b>									
Okres obserwacji [mies.]	24	24				24			
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (111)				2 (299)	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Analiza danych	ITT	mITT (wyłącznie pacjenci z 24 mies. OI)				ITT oraz mITT (pacjenci dla których były dostępne dane)			
<b>Całkowita średnia zmiana wyniku wg EDSS</b>									
Okres obserwacji [mies.]	24	24				24	24	24	12
Liczba badań (N)	1 (856)	2 (671)				3 (538)	1 (141)	1 (843)	1 (860)
Analiza danych	mITT (pacjenci z 2 pomiarami EDSS)	ITT				ITT oraz mITT (pacjenci dla których były dostępne dane)	ITT	ITT	mITT (≥ 1 dawka)

Tabela 127.  
Analiza punktów końcowych dotyczących zmian w obrazach MRI raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Dostępność danych	NAT vs PLC			IFNB vs PLC		GA vs PLC	IFNB vs GA	FNG vs PLC		FNG vs IFNB
<b>Brak zmian widocznych po wzmocnieniu Gd</b>										
Okres obserwacji [mies.]	12	24	4	12	24	9	12	24	6-12	24
										12

Dostępność danych	NAT vs PLC		IFNB vs PLC		GA vs PLC		IFNB vs GA			FNG vs PLC		FNG vs IFNB
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (180)	1 (257)	1 (165)	1 (239)	1 (1190)	1 (460)	Bd umożliwiających przeprowadzenie obliczeń		1 (701)	1 (728)	
Analiza danych	ITT	ITT	mITT (włączając pacjenci z dostępnymi wynikami MRI)	mITT (wyłącznie pacjenci z 24 mies. OI)	ITT	mITT (wykonany ≥ 1 pomiar) / <i>post hoc</i>	mITT (wykonany ≥ 1 pomiar)	Nie uwzględniano danych zbieranych na ≤30 dni od rzutu		mITT (≥ 1 dawka)		
<b>Pacjenci bez nowych lub powiększających się zmian widocznych w obrazach T2-zależnych</b>												
Okres obserwacji [mies.]	12	24	4	60	Brak danych		12	24	24	12		
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (180)	1 (126)	Brak danych		1 (1190)	1 (470)	1 (709)	1 (733)			
Analiza danych	ITT	ITT	mITT (wykonany ≥ 1 pomiar)	mITT (wykonany ≥ 1 pomiar) / <i>post hoc</i>		mITT (wykonany ≥ 1 pomiar)	Nie uwzględniano danych zbieranych na ≤30 dni od rzutu		mITT (≥ 1 dawka)			
<b>Pacjenci bez zmian widocznych w obrazach T1-zależnych</b>												
Okres obserwacji [mies.]	24		Brak danych		Brak danych		24			Brak danych		
Liczba badań (N)	1 (942)		Brak danych		Brak danych		1 (460)			Brak danych		
Analiza danych	ITT						mITT (wykonany ≥ 1 pomiar)					
<b>Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd</b>												
Okres obserwacji [mies.]	12	24	12	24	9	6	12	18	24	6-12	24	12
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (257)	1 (165)	1 (239)	1 (414)	1 (376)	1 (355)	3 (1934)	Bd umożliwiających przeprowadzenie obliczeń		1 (701)	1 (860)

Dostępność danych	NAT vs PLC		IFNB vs PLC		GA vs PLC	IFNB vs GA		FNG vs PLC	FNG vs IFNB									
Analiza danych	ITT		mITT (włącznie pacjenci z dostępnymi wynikami MR.)		mITT (wyłącznie pacjenci z 24 mies. O!)	ITT	ITT lub mITT (wykonany ≥ 1 pomiar)		Nie uwzględniano danych zbieranych na ≤30 dni od rzutu	mITT (≥ 1 dawka)								
<b>Liczba zmian widocznych w obrazach T2-zależnych</b>																		
Okres obserwacji [mies.]	12	24	12	24	60	9	6-18	24	24	12								
Liczba badań (N)	1 (942)		1 (560)		2 (718)		1 (226)		1 (239)		1 (460)		3 (1934)		1 (709)		1 (860)	
Analiza danych	ITT		ITT		mITT (włącznie pacjenci z dostępnymi wynikami MRI)		ITT	ITT	ITT lub mITT (wykonany ≥ 1 pomiar)		Nie uwzględniano danych zbieranych na ≤30 dni od rzutu		mITT (≥ 1 dawka)					
<b>Liczba zmian widocznych w obrazach T1-zależnych</b>																		
Okres obserwacji [mies.]	12	24			4													
Liczba badań (N)	1 (942)				1 (180)		Brak danych		Brak danych		Brak danych		Brak danych					
Analiza danych	ITT				ITT													
<b>Zmiany objętości ognisk widoczne po wzmocnieniu Gd (mm<sup>3</sup> lub %)</b>																		
Okres obserwacji [mies.]	12	24					9	24										
Liczba badań (N)	1 (942)				Brak danych		1 (239)		1 (460)		Brak danych		Brak danych					
Analiza danych	ITT						ITT		mITT (wykonany ≥ 1 pomiar)									



Dostępność danych	NAT vs PLC		IFNB vs PLC	GA vs PLC		IFNB vs GA	FNG vs PLC	FNG vs IFNB
Zmiany objętości ognisk widocznych w obrazach T2-zależnych (mm <sup>3</sup> lub %)								
Okres obserwacji [mies.]	12	24	4	9	24	24	24	12
Liczba badań (N)	1 (942) <sup>a)</sup>		1 (180)	1 (239) <sup>b)</sup>	1 (1333) <sup>c)</sup>	1 (480) <sup>b)</sup>	1 (701) <sup>a)</sup>	1 (860) <sup>c)</sup>
Analiza danych	ITT		ITT	ITT	ITT	mITT (≥ 1 pomiar)	Nie uwzględniano danych zbieranych na ≤30 dni od rzutu	mITT (≥ 1 dawka)
Zmiany objętości ognisk widocznych w obrazach T1-zależnych (mm <sup>3</sup> lub %)								
Okres obserwacji [mies.]	12	24	4	9	24	24	24	12
Liczba badań (N)	1 (942) <sup>a)</sup>		1 (180)	1 (239) <sup>b)</sup>	1 (1333) <sup>c)</sup>	1 (480) <sup>b)</sup>	1 (701) <sup>a)</sup>	1 (860) <sup>c)</sup>
Analiza danych	ITT		ITT	ITT	ITT	mITT (≥ 1 pomiar)	Nie uwzględniano danych zbieranych na ≤30 dni od rzutu	mITT (≥ 1 dawka)

- a) mm<sup>3</sup> oraz %.  
b) Wyłącznie mm<sup>3</sup>.  
c) Wyłącznie %.

Tabela 128.  
Analiza punktów końcowych dotyczących utraty z badania

Dostępność danych	NAT vs PLC	IFNB vs PLC	GA vs PLC		IFNB vs GA	FNG vs PLC	FNG vs IFNB
Utrata z badania ogółem							
Okres obserwacji [mies.]	24	24	9	24	24	24	12
Liczba badań (N)	1 (942)	2 (807)	1 (239)	1 (251)	2 (1512)	1 (843)	1 (866)
Analiza danych	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT

Dostępność danych	NAT vs PLC	IFNB vs PLC	GA vs PLC	IFNB vs GA	FNG vs PLC	FNG vs IFNB
<b>Utrata z powodu AEs</b>						
Okres obserwacji [mies.]	24	3	24	9	24	12
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (98)	3(1118)	1 (239)	1 (1333)	1 (866)
Analiza danych	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT



Tabela 129.

## Analiza punktów końcowych dotyczących działań niepożądanych

Dostępność danych	NAT vs PLC	IFNB vs PLC	GA vs PLC	IFNB vs GA	FNG vs PLC	FNG vs IFNB
<b>AEs ogółem</b>						
Okres obserwacji [mies.]	24	3-4			24	12
Liczba badań (N)	1 (942)	2 (276)	Brak danych	Brak danych	1 (843)	1 (860)
Analiza danych	ITT	ITT			ITT	mITT (≥ 1 dawka)
<b>Ciężkie AEs</b>						
Okres obserwacji [mies.]	24	4	9	24	24	12
Liczba badań (N)	1 (939)	1 (180)	1 (239)	2 (2069)	1 (843)	1 (860)
Analiza danych	mITT (≥ 1 dawka)	ITT	ITT	ITT	ITT	mITT (≥ 1 dawka)
<b>Poważne AEs</b>						
Okres obserwacji [mies.]	24					
Liczba badań (N)	1 (939)	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Analiza danych	mITT (≥ 1 dawka)					
<b>AEs prowadzące do przerwania terapii</b>						
Okres obserwacji [mies.]	24	24	9	24	24	12
Liczba badań (N)	1 (942)	1 (560)	1 (239)	1 (756)	1 (843)	1 (860)
Analiza danych	mITT	ITT	ITT	ITT	ITT	mITT (≥ 1 dawka)



## 7.2. Zestawienie wartości parametrów w grupie kontrolnej

Tabela 130.  
Porównanie wartości wyjściowych w grupach kontrolnych

Porównanie	Badanie	OI [mies.]	Wartość parametru w grupie kontrolnej
<b>Roczna częstość rzutów ogółem</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	12	0,78 (1,36)
		24	0,73 (1,13)
IFNB vs PLC	IFNB MS	12	1,44 (bd)
	PRISMS		1,50 (bd)
	IFNB MS, MSCRG	24	1,0 (bd)
GA vs PLC	Johnson 1995	24	0,84 (bd)
FNG vs PLC	FREEDOMS	24	0,40 (0,68)
<b>Pacjenci wolni od rzutów</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	12	60%
		24	46%
IFNB vs PLC	PRISMS	12	22%
	IFNB MS, MSCRG, PRISMS	24	18%
GA vs PLC	Bornstein 1987; Johnson 1995	24	27%
FNG vs PLC	FREEDOMS	24	46,6%
<b>Pacjenci z wyłącznie 1 rzutem SM</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	12	24%
		24	21%
IFNB vs PLC	MSCRG	24	30%
GA vs PLC	Bornstein 1987	24	13%
FNG vs PLC	FREEDOMS	24	bd
<b>Pacjenci z 2 rzutami SM</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	12	11%
		24	20%
IFNB vs PLC	MSCRG	24	11%
GA vs PLC	Bornstein 1987	24	9%
FNG vs PLC	FREEDOMS	24	bd

Porównanie	Badanie	OI [mies.]	Wartość parametru w grupie kontrolnej
<b>Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	12	4%
		24	13%
IFNB vs PLC	MSCRG, PRISMS	24	41%
GA vs PLC	Bornstein 1987; Johnson 1995	24	33%
FNG vs PLC	FREEDOMS	24	bd
<b>Utrwalona progresja przez 12 tyg.</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	24	29%
IFNB vs PLC	PRISMS	12	18%
		24	29%
GA vs PLC	Bornstein 1987, Johnson 1995	24	32%
FNG vs PLC	FREEDOMS	24	24% <sup>a</sup>
<b>Średnia zmiana wyniku całkowitego wg EDSS</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	24	0,41 (1,09)
IFNB vs PLC	MSCRG, PRISMS	24	0,40 (1,2)
GA vs PLC	Bornstein 1987	24	0,74 (bd)
	Johnson 1995		0,21 (0,99)
FNG vs PLC	FREEDOMS	24	0,13 (0,94)
<b>Utrata z badania ogółem</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	24	11%
IFNB vs PLC	IFNB MS; PRISMS	24	11%
GA vs PLC	Johnson 1995	24	13%
FNG vs PLC	FREEDOMS	24	21%
<b>Utrata z badania z powodu AEs</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	24	2%
IFNB vs PLC	PRISMS, MSCRG	24	1%
GA vs PLC	bd	24	bd
FNG vs PLC	FREEDOMS	24	4%

a. Estymacja z krzywej Kaplan-Meiera

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## DODATKOWE MATERIAŁY DO POSZERZONEJ ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

### 9.1. Działania niepożądane raportowane w badaniach II fazy

Tabela 131.  
Działania niepożądane raportowane w badaniach MS 201 i MS 231

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Dawkowanie	Okres interwencji/ follow-up	Wyniki badania dotyczące AE
MS 201 (RCT, faza II) [1]	<ul style="list-style-type: none"> <li>RRSM lub SPSM</li> <li>Wiek: 18–55 r.z.</li> <li>Stopień sprawności wg EDSS: 2–7 pkt.</li> <li>≥2 rzutów SM w ciągu ostatnich 18 mies.</li> <li>&gt;4 tyg. od ostatniego rzutu SM</li> <li>Masa ciała: &lt;90 kg</li> </ul>	NAT: 37 PLC: 35	NAT: 3 mg/kg mc PLC: ND co 4 tyg.	3 mies./ 3 mies.	W trakcie 3-miesięcznego okresu interwencji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odniesieniu do <b>AE ogółem</b> , natomiast w trakcie 6-miesięcznego okresu badania znamienne statystycznie częściej w grupie NAT niż w grupie PLC występowało <b>zmęczenie</b> ( $p = 0,047$ ) oraz <b>bezsenność</b> ( $p = 0,05$ ).
MS 231 (RCT, faza II) [2]	<ul style="list-style-type: none"> <li>RRSM lub SPSM</li> <li>Wiek: 18–60 r.z.</li> <li>Stopień sprawności wg EDSS: 2–6,5 pkt.</li> <li>≥2 rzuty SM w ciągu ostatnich 24 mies.</li> <li>≥3 zmiany 12-zależne w mózgu.</li> </ul>	NAT: 68 NAT: 74 PLC: 35	NAT: 3 mg/kg mc NAT: 6 mg/kg mc PLC: ND co 4 tyg.	6 mies./ 6 mies.	W trakcie 6-miesięcznego okresu interwencji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do <b>AE ogółem</b> .  Najczęstsze AE (≥10% w grupie NAT) to: ból głowy, infekcje, infekcje dróg moczowych, przypadkowe urazy, zapalenie gardła, miastenia, parestezje, wysypka świąd, ból pieców, biegunka, zapalenie zatok W odniesieniu do najczęstszych AE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### 9.2. Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa

Tabela 132.  
Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa natalizumabu

Badanie	Typ publikacji	Populacja (N)	Interwencja (dawka)	Okres obserwacji
Bloomgreen 2012 [3]	Artykuł poglądowy	Pacjenci z SM leczeni NAT (bd)	NAT (bd)	bd
Biogen Idec [4]	Materiały dostarczone przez Zamawiającego	Pacjenci leczeni NAT	NAT (bd)	bd



Badanie	Typ publikacji	Populacja (N)	Interwencja (dawka)	Okres obserwacji
Tysabri Online Education Program [22]	Platforma edukacyjna dla lekarzy i pracowników ochrony zdrowia	ND	ND	ND

Tabela 133.  
Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa fingolimodu

Badanie	Typ publikacji	Populacja (N)	Interwencja (dawka)	Okres obserwacji
Cohen 2010 [23]	Faza przedłużenia badania TRANSFORMS (abstrakt)	RRSM, (341)	FNG (0,5 mg; 1,25 mg)	12 mies.
Collins 2011 [24]	Opracowanie wtórne (abstrakt)	RRSM	FNG (0,5 mg; 1,25 mg)	12–60 mies.
Espinosa 2011 [25]	Opis przypadku	SM (1)	FNG (0,5 mg)	ND
Hartung 2010 [26]	Faza przedłużenia badania TRANSFORMS (abstrakt)	RRSM (1027)	FNG (0,5 mg; 1,25 mg)	12 mies.
Havla 2012 [27]	Opis przypadku	RRSM (1)	FNG (0,5 mg)	3 mies.
Jain 2012 [28]	Opracowanie wtórne	RRSM (2564)	FNG (0,5 mg; 1,25 mg)	ND
Khatrri 2011 [29]	Faza przedłużenia badania TRANSFORMS	RRSM (1027)	FNG (0,5 mg; 1,25 mg)	24 mies.
Alerty EMA [27,28]	Komunikat (20.01.2012)	ND	FNG (0,5 mg)	ND
	Komunikat (20.04.2012)	ND	FNG (0,5 mg)	ND
Alerty FDA [29, 30]	Komunikat (14.05.2012)	ND	FNG (0,5 mg)	ND
	Komunikat (20.12.2011)	SM (1)	FNG (0,5 mg)	24 godz.
Alert Kanadyjskiego MZ [34]	Komunikat (27.02.2012)	ND	FNG (0,5 mg)	ND
AlertMHRA [35]	Komunikat (czerwiec 2012)	ND	FNG (0,5 mg)	ND
Alert URPLWMI PB [35]	Komunikat (23.01.2012)	ND	FNG (0,5 mg)	ND

Tabela 134.  
Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa interferonów beta

Badanie	Typ publikacji	Populacja (N)	Interwencja (dawka)	Okres obserwacji
Eeër 2011 [37]	Badanie obserwacyjne	SM lub CIS (412)	IFNB-1a IFNB-1b, GA	1 rok
Cohen 2010 [38]	Artykuł poglądowy o badaniu PRISMS	RRSM (382)	IFNB-1a (s.c. 22 µg lub 44 µg)	8 lat
Giovanboni 2012 [39]	Przegląd systematyczny	SM (52194)	IFNB-1a IFNB-1b, GA	bd
Gold 2005 [40]	Faza przedłużenia badania PRISMS	RRSM (506)	IFNB-1a (s.c. 22 µg lub 44 µg)	4 lata



Badanie	Typ publikacji	Populacja (N)	Interwencja (dawka)	Okres obserwacji
Herndon 2005 [41]	Faza przedłużenia badania MSCRG	RRSM (382)	IFNB-1a (i.m. 30 µg raz w tyg.)	6 lat
Hurwitz 2008 [42]	RCT, DB, badanie porównujące dawki IFNB	RRSM (71)	IFNB-1a (s.c. 250 µg lub 500 µg co 2 dzień)	≥12 tyg
Jongen 2011 [43]	Badanie obserwacyjne	RRSM (275)	IFNB-1a (i.m. 30 µg raz w tyg.)	2 lata
Manova 2009 [44]	RCT porównujące dawki IFNB	RRSM (55)	IFNB-1b (8 MIU s.c.co 2 dzień, lub 2–8 MIU przez 3 tyg następnie 8 MIU 3 x w tyg, następnie 8 MIU co 2 dzień)	2 lata
Minagar 2008 [45]	nRCT porównujące Avonex vs Rebif (PROOF <sup>a</sup> )	RRSM (136)	IFNB-1a (i.m. 30 µg raz w tyg. lub s.c. 44 µg 3 x w tyg.)	1 rok
Reder 2010 [46]	Faza przedłużenia badania IFNB MS	RRSM (372)	IFNB-1b (s.c. 50 µg lub 250 µg co 2 dzień)	16 lat

Tabela 135.  
Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa octanu glatirameru

Badanie	Typ publikacji	Populacja (n)	Interwencja (dawka)	Okres obserwacji
Beer 2011 [37]	Badanie obserwacyjne	SM lub klinicznie izolowany zespół objawów (412)	IFNB-1a (s.c. i i.m.), IFNB-1b (bd), GA (bd)	1 rok
Fiore 2005 [47]	Rejestr pacjentów z SM (CEREM Litoral Paulista)	RRSM i SPSM (28)	GA (bd)	7–24 mies.
Ford 2006 [48]	Faza przedłużenia badania Johnson 1995	RRSM (232 <sup>a</sup> )	GA (20 mg)	12 lat
Ford 2010 [49]	Faza przedłużenia badania Johnson 1995	RRSM (232 <sup>a</sup> )	GA (20 mg)	15 lat
Giovannoni 2012 [39]	Przegląd systematyczny	SM (52194)	IFNB-1a (i.m. i s.c.), IFNB-1b, GA	bd
Johnson 2000 [50]	Faza przedłużenia badania Johnson 1995	RRSM (208)	GA (20 mg)	6 lat
Johnson 2003 [51]	Faza przedłużenia badania Johnson 1995	RRSM (208)	GA (20 mg)	6 lat
Johnson 2005 [52]	Faza przedłużenia badania Johnson 1995	RRSM (208)	GA (20 mg)	8 lat
Miller 2008 [53]	Faza przedłużenia badania Bornstein 2008	RRSM (46)	GA (20 mg)	do 22 lat
Raport FDA [54]	Raport dotyczący GA	RRSM (239)	GA (20 mg)	1,5 roku
Thouvenot 2007 [55]	Opis przypadku	RRSM (1)	IFNB-1a (i.m. 30 µg), następnie IFNB-1a (i.m. 44 µg), następnie GA (20 mg)	6 lat
Wolinsky 2002 [56]	Faza przedłużenia badania Comi 2001	RRSM (224)	GA (bd)	1,5 roku

a) Populacja mITT (pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku).

### 3.3. Formularz rozpoczęcia leczenia produktem Tysabri

**TYSABRI (Natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji**

Należy uważnie przeczytać ten formularz przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI oraz stosować się do zawartych w nim wskazówek. Formularz został sporządzony w celu potwierdzenia, że jest Pan/Pani w pełni poinformowany(a) oraz świadomy(a) ryzyka wystąpienia PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), IRIS (zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej) i innych najważniejszych działań niepożądanych związanych z leczeniem produktem TYSABRI.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI należy:

- Przeczytać Ulotkę Informacyjną dołączoną do opakowania produktu TYSABRI;
- Przeczytać treść Karty Ostrzegawczej wydanej przez lekarza prowadzącego;
- Omówić z lekarzem korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

Ulotka Informacyjna i Karta Ostrzegawcza zawierają ważne informacje o PML, rzadko występującym zakażeniu mózgu, które może wystąpić u pacjentów leczonych produktem TYSABRI, które może spowodować ciężką niesprawność lub zgon.

PML jest spowodowana niekontrolowanym namnażaniem wirusa JC w mózgu, ale przyczyna tego stanu występującego u niektórych pacjentów leczonych produktem Tysabri pozostaje nieznana. Wirus JC występuje u większości ludzi, jednak w normalnych warunkach nie wywołuje istotnych zaburzeń.

Ryzyko wystąpienia PML wzrasta:

- Wraz z długością leczenia produktem TYSABRI, zwłaszcza u pacjentów leczonych dłużej niż dwa lata;
- U pacjentów uprzednio przyjmujących preparaty immunosupresyjne (leki, które zmniejszają aktywność układu immunologicznego) kiedykolwiek przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI;
- U pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri lekarz powinien omówić z pacjentem załączony schemat ryzyka rozwoju PML.

Lekarz może zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI, w celu wykrycia przeciwciał przeciwko wirusowi JC. Ryzyko wystąpienia PML jest większe u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC w porównaniu z pacjentami bez tych przeciwciał. Jeśli u pacjenta przeciwciała przeciwko wirusowi JC nie zostaną stwierdzone, lekarz może regularnie powtarzać badania, aby sprawdzić, czy nic się nie zmieniło.

Jeśli u pacjenta występują wszystkie trzy czynniki ryzyka wymienione wyżej, ryzyko wystąpienia PML wynosi około 11 na 1000 leczonych pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia

**produktem TYSABRI oraz po dwóch latach stosowania produktu TYSABRI należy zapytać lekarza czy produkt TYSABRI jest najbardziej odpowiednim leczeniem w tej sytuacji.**

U pacjentów z PML, po usunięciu produktu TYSABRI z organizmu w wyniku odpowiedniego leczenia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, może rozwinąć się reakcja zwana zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). Zespół ten objawia się pogorszeniem stanu zdrowia w tym także czynności mózgu

Ulotkę Informacyjną należy czytać każdorazowo przed przyjęciem produktu TYSABRI, ponieważ może ona zawierać nowe, ważne dla leczenia informacje.

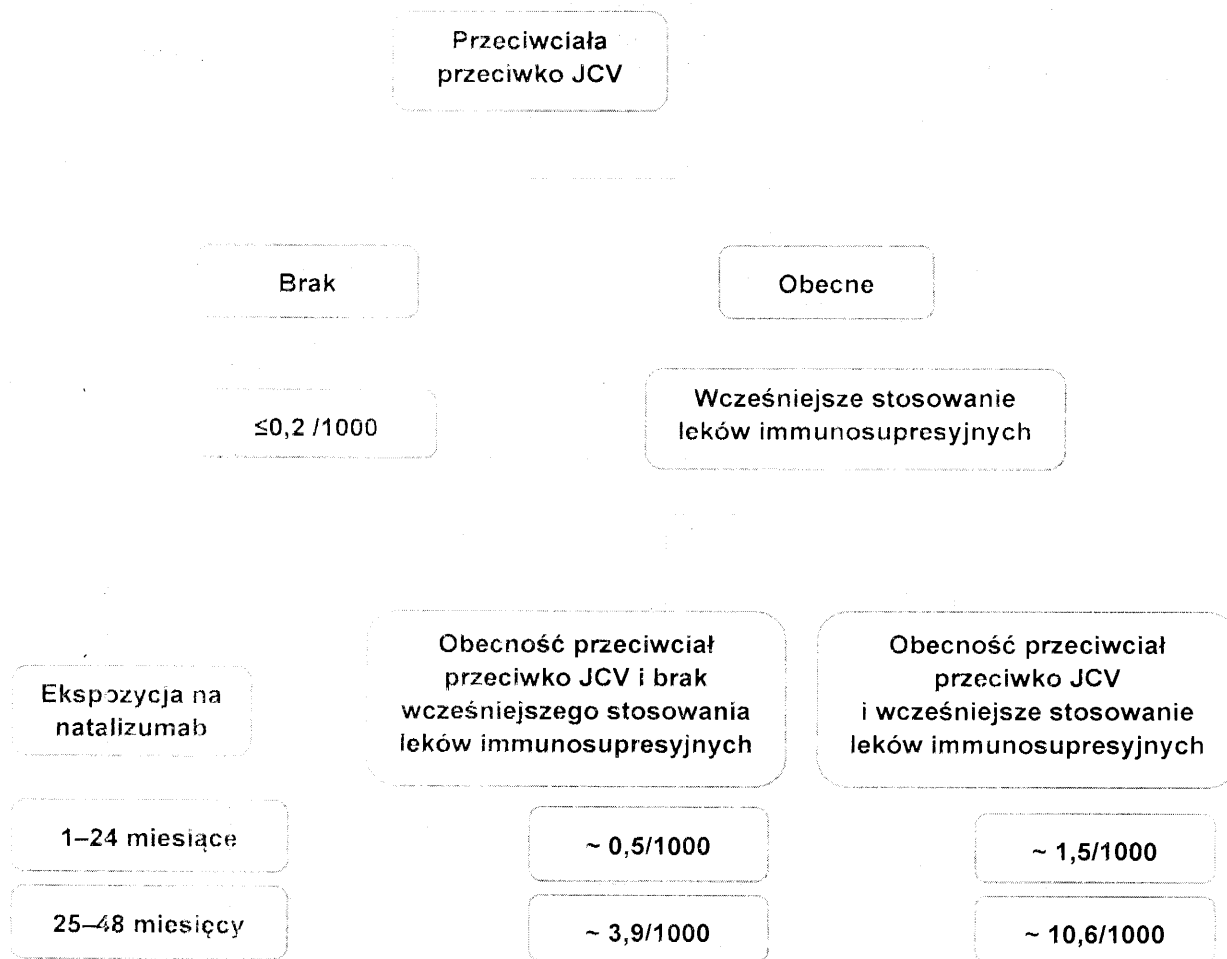
Należy nosić przy sobie Kartę Ostrzegawczą zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie, a zwłaszcza o objawach, które mogłyby wskazywać na PML, i w razie potrzeby pokazać Kartę Ostrzegawczą swojemu partnerowi lub opiekunowi.

Jeśli nie posiada Pan/Pani ulotki informacyjnej lub Karty Ostrzegawczej należy poprosić, by lekarz wydał je Panu/Pani przed przyjęciem infuzji produktu TYSABRI.

**[Imię i nazwisko pacjenta, podpis pacjenta i data złożenia podpisu oraz imię i nazwisko lekarza, podpis lekarza i data złożenia podpisu].**

Rysunek 1.

Czynniki ryzyka związane z rozwojem PML zawarte w formularzu rozpoczęcia leczenia produktem Tysabri



#### 9.4. Formularz kontynuacji leczenia produktem TYSABRI

TYSABRI (Natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia produktem TYSABRI przez ponad

2 lata należy uważnie przeczytać ten formularz. Mimo, iż przyjmuje Pan/Pani produkt TYSABRI od 2 lat, ważne jest, by ponownie uświadomił(a) Pan/Pani sobie, że po upływie tego czasu ryzyko wystąpienia PML wzrasta. Należy stosować się do wskazówek zawartych w tym formularzu w celu potwierdzenia, że jest Pan/Pani w pełni poinformowany(a) oraz świadomy(a) ryzyka wystąpienia PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), IRIS (zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej) i innych najważniejszych działań niepożądanych związanych z leczeniem produktem TYSABRI.

Przed podjęciem kontynuacji leczenia produktem TYSABRI należy:

- Przeczytać Ulotkę Informacyjną dołączoną do opakowania produktu TYSABRI;
- Przeczytać treść Karty Ostrzegawczej wydanej przez lekarza prowadzącego;

- **Omówić z lekarzem korzyści i ryzyko związane z leczeniem.**

Ulotka Informacyjna i Karta Ostrzegawcza zawierają ważne informacje o PML, rzadko występującym zakażeniu mózgu, które może wystąpić u pacjentów leczonych produktem TYSABRI i które może spowodować ciężką niesprawność lub zgon.

PML jest spowodowana niekontrolowanym namnażaniem wirusa JC w mózgu, ale przyczyna tego stanu występującego u niektórych pacjentów leczonych produktem Tysabri pozostaje nieznana. Wirus JC występuje u większości ludzi, jednak w normalnych warunkach nie wywołuje istotnych zaburzeń.

Ryzyko wystąpienia PML wzrasta:

- Wraz z długością leczenia produktem TYSABRI, zwłaszcza u pacjentów leczonych dłużej niż dwa lata;
- U pacjentów uprzednio przyjmujących preparaty immunosupresyjne (leki, które zmniejszają aktywność układu immunologicznego) kiedykolwiek przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI;
- U pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri lekarz powinien omówić z pacjentem załączony schemat ryzyka rozwoju PML.

Lekarz może zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI w celu wykrycia przeciwciał przeciwko wirusowi JC. Ryzyko wystąpienia PML jest większe u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC w porównaniu z pacjentami bez tych przeciwciał. Jeśli u pacjenta przeciwciała przeciwko wirusowi JC nie zostaną stwierdzone, lekarz może regularnie powtarzać badania, aby sprawdzić czy nic się nie zmieniło.

**Jeśli u pacjenta występują wszystkie trzy czynniki ryzyka wymienione wyżej, ryzyko wystąpienia PML wynosi około 11 na 1000 leczonych pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI oraz po dwóch latach stosowania produktu TYSABRI należy zapytać lekarza czy produkt TYSABRI jest najbardziej odpowiednim leczeniem w tej sytuacji.**

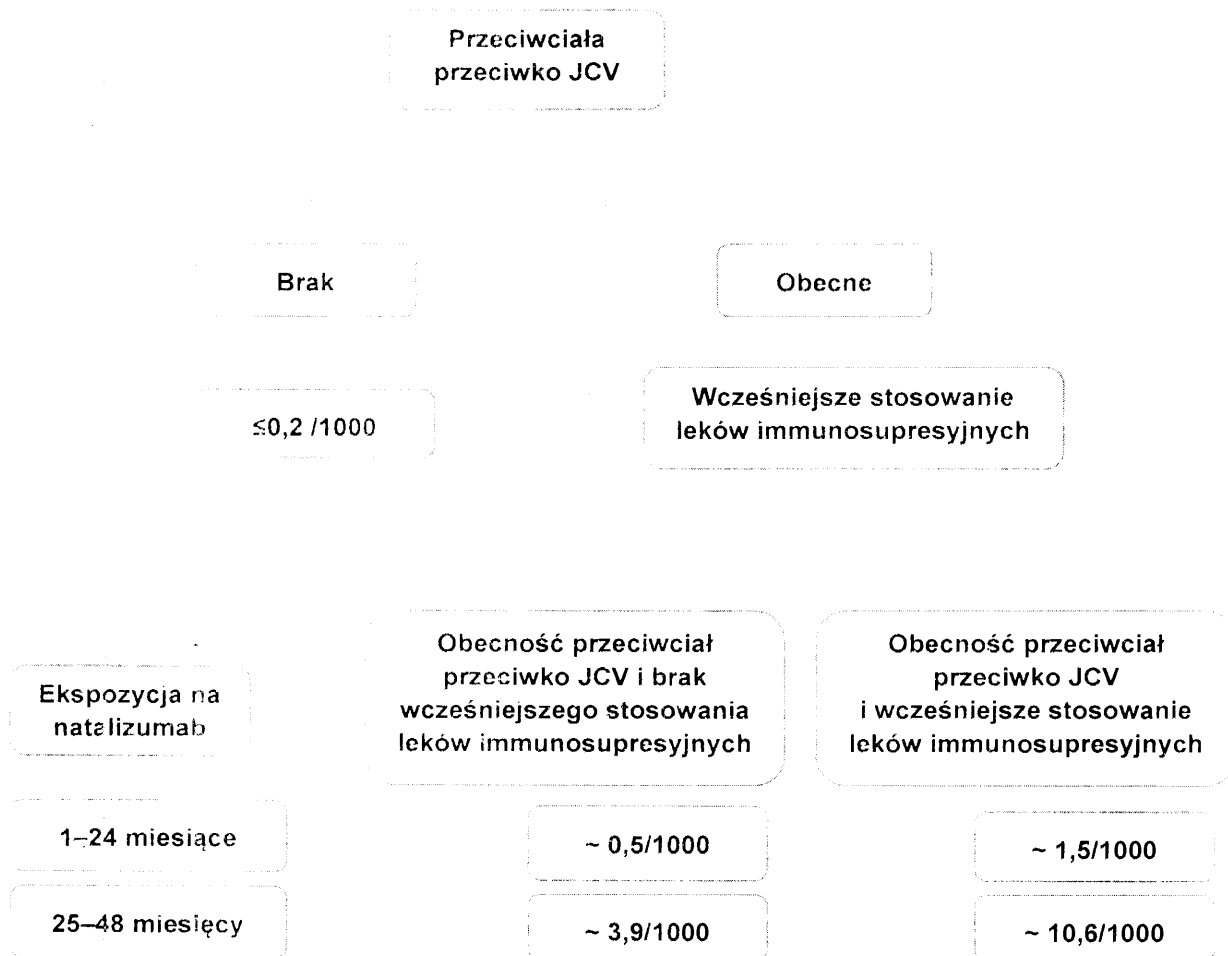
U pacjentów z PML, po usunięciu produktu TYSABRI z organizmu w wyniku odpowiedniego leczenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, może rozwinąć się reakcja zwana zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). Zespół ten objawia się pogorszeniem stanu zdrowia, w tym także czynności mózgu.

Ulotkę Informacyjną należy czytać każdorazowo przed przyjęciem produktu TYSABRI, ponieważ może ona zawierać nowe, ważne dla leczenia informacje.

Należy nosić przy sobie Kartę Ostrzegawczą zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie, a zwłaszcza o objawach, które mogłyby wskazywać na PML, i w razie potrzeby pokazać Kartę Ostrzegawczą swojemu partnerowi lub opiekunowi.

Jeśli nie posiada Pan/Pani ulotki informacyjnej lub Karty Ostrzegawczej należy poprosić, by lekarz wydał je Panu/Pani przed przyjęciem infuzji produktu TYSABRI.

Rysunek 2.  
Czynniki ryzyka związane z rozwojem PML zawarte w formularzu kontynuacji leczenia produktem Tysabri





## 10. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY

Tabela 136.  
Przyczyny wykluczenia badań z analizy

Badanie	Przyczyna wykluczenia
[No authors listed] 2000 [57]	Niezgodność w zakresie interwencji
Alteri 2009 [58]	Publikacja w formie abstraktu
Amato 2004[59]	Opracowanie wtórne
Anselm 2006 [60]	List, komentarz, badanie w toku
Antel 2012 [61]	Niezgodność w zakresie interwencji
Antonetti 2002[62]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Arnason 2005[63]	Opracowanie wtórne
Asaria 2011[64]	Opracowanie wtórne
Ashtari 2011 [65]	Niezgodność w zakresie interwencji
Balabanov 2001[66]	Niezgodność w zakresie metodyki
Balcer 2007[67]	Niezgodność w zakresie metodyki
Balcer 2010 [68]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Barbato 2011 [69]	Publikacja w formie abstraktu
Barbero 2004[70]	Niezgodność w zakresie interwencji
Barkhof 2001[71]	Niezgodność w zakresie metodyki
Barkhof 2007[72]	Niezgodność w zakresie populacji
Bar-Or 1999[73]	Opracowanie wtórne
Barten 2009 [74]	Artykuł poglądowy
Basile 2006[75]	Niezgodność w zakresie interwencji
Bates 2012 [76]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Baum 2006[77]	Niezgodność w zakresie interwencji
Beer 2011 [37]	Niezgodność w zakresie metodyki
Beiske 2007[78]	Niezgodność w zakresie populacji
Bell 2007[79]	Badanie kosztowe
BENEFIT 2006 [80]	Niezgodność w zakresie populacji
BENEFIT 2007 [81]	Niezgodność w zakresie populacji
BENEFIT 2008 [82]	Niezgodność w zakresie populacji
Bennett 2002 [33]	Publikacja w formie abstraktu



<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Bermel 2005[84]	Niezgodność w zakresie metodyki
Bermel 2009 [85]	Niezgodność w zakresie metodyki
Bermel 2010 [86]	Niezgodność w zakresie metodyki
Bertolotto 2003[87]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Bivins 2010 [88]	Przegląd niesystematyczny
Boneschi 2003[89]	Opracowanie wtórne
Borg 2007[90]	Niezgodność w zakresie populacji
Bornstein 1981[91]	Niezgodność w zakresie metodyki
Bornstein 1987[92]	Niezgodność w zakresie interwencji
Bornstein 1991[93]	Niezgodność w zakresie interwencji
Boyko 2010 [94]	Przegląd niesystematyczny
Bozic 2010 [95]	Niezgodność w zakresie metodyki
Bramanti 1998 [96]	Niezgodność w zakresie metodyki
Brex 2001[97]	Niezgodność w zakresie metodyki
Brochet 2008 [98]	Opracowanie wtórne
Brown 2000[99]	Badanie kosztowe
Brown 2007 [100]	Przegląd niesystematyczny
Cabrera-Gomez 2003 [101]	Publikacja w języku hiszpańskim
Cadavid 2009 [102]	Niezgodność w zakresie populacji
Cadavid 2009 [103]	Niezgodność w zakresie populacji
Cadavid 2010 [104]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Cadavid 2011 [105]	Niezgodność w zakresie populacji
Calabresi 1997[106]	Niezgodność w zakresie metodyki
Calabresi 2005 [107]	Praca pogładowa
Calabresi 2007[108]	Niezgodność w zakresie metodyki
Calabresi 2010 [109]	Publikacja w formie abstraktu
Calabresi 2010 [110]	Publikacja w formie abstraktu
Calabresi 2011 [111]	Publikacja w formie abstraktu
Callegaro 2006 [112]	Publikacja w formie abstraktu
Cantillon 2007[113]	Opracowanie wtórne
Carter 2010 [114]	Przegląd niesystematyczny
Champs 2001[115]	Niezgodność w zakresie populacji

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Champs 2001 [116]	Niezgodność w zakresie populacji
Champs 2002 [117]	Niezgodność w zakresie populacji
Chaudhuri 2006 [118]	Opracowanie wtórne
Cheriyian 2012 [119]	Niezgodność w zakresie populacji
Clanet 2002[120]	Niezgodność w zakresie metodyki
Clegg 2001 [121]	Opracowanie wtórne
Clerico 2008[122]	Niezgodność w zakresie populacji
Clerico 2008 [123]	Przegląd niesystematyczny
Cocco 2006[124]	Niezgodność w zakresie metodyki
Cohen 1996[125]	Publikacja w formie abstraktu
Cohen 2008[126]	Niezgodność w zakresie metodyki
Cohen 2009 [127]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Cohen 2010 [38]	Opracowanie wtórne dotyczące badania PRISMS
Coles 2009 [128]	Niezgodność w zakresie interwencji
Coles 2009 [129]	List do redakcji
Coles 2012 [130]	Niezgodność w zakresie interwencji
Collins 2010 [131]	Publikacja w formie abstraktu
Collins 2011 [24]	Opracowanie wtórne dotyczące bezpieczeństwa
Comabella 2008[132]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Comi 1998 [133]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Comi 1999 [134]	Publikacja w formie abstraktu
Comi 1999 [135]	Publikacja w formie abstraktu
Comi 2001 [136]	Niezgodność w zakresie interwencji
Comi 2009 [137]	Przegląd niesystematyczny
Comi 2010 [138]	Niezgodność w zakresie interwencji
Cook 2001[139]	Niezgodność w zakresie metodyki
Cookfair 1996[140]	Publikacja w formie abstraktu
Dalton 2004[141]	Niezgodność w zakresie metodyki
de Seze 2005[142]	Niezgodność w zakresie metodyki
Del Santo 2012 [143]	Opracowanie wtórne
Di Rezze 2007[144]	Niezgodność w zakresie metodyki
Doggrell 2003[145]	Opracowanie wtórne

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Dorsey 2007[146]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Dubois 2003[147]	Niezgodność w zakresie interwencji
Durelli 2001[148]	Niezgodność w zakresie metodyki
Durelli 2004[149]	Opracowanie wtórne
Durelli 2005[150]	Opracowanie wtórne
Durelli 2006[151]	List, komentarz, badanie w toku
Ebers 1999[152]	Niezgodność w zakresie interwencji
Ebers 2009 [153]	Niezgodność w zakresie metodyki
Ebers 2010 [154]	Niezgodność w zakresie metodyki
Ebers 2011 [155]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Edwards 1998[156]	Niezgodność w zakresie metodyki
ESG 1998[157]	Niezgodność w zakresie interwencji
ESG 1999 [158]	Niezgodność w zakresie interwencji
ESG 2000 [159]	Niezgodność w zakresie interwencji
ESG 2001 [160]	Niezgodność w zakresie interwencji
ESG 2001 [161]	Niezgodność w zakresie interwencji
ESG 2001 [162]	Niezgodność w zakresie interwencji
ESG 2003 [163]	Niezgodność w zakresie interwencji
Etemadifar 2006[164]	Niezgodność w zakresie interwencji
ETOMS 1999 [165]	Publikacja w formie abstraktu
ETOMS 2001 [166]	Niezgodność w zakresie populacji
ETOMS 2003 [167]	Niezgodność w zakresie populacji
ETOMS 2004 [168]	Niezgodność w zakresie populacji
EVIDENCE 2005 [169]	Niezgodność w zakresie metodyki
EVIDENCE 2005 [170]	Niezgodność w zakresie interwencji
EVIDENCE 2005 [171]	Niezgodność w zakresie interwencji
EVIDENCE 2007 [172]	Niezgodność w zakresie interwencji
EVIDENCE 2008 [173]	Niezgodność w zakresie interwencji
Festa 2009 [174]	Niezgodność w zakresie populacji
Filippi 2001 [175]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Filippi 2006 [176]	Niezgodność w zakresie interwencji
Filippi 2011 [177]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Fisher 2000[178]	Niezgodność w zakresie metodyki
Fisher 2002[179]	Niezgodność w zakresie metodyki
Fisher 2010 [180]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Flachenecker 2001[181]	Niezgodność w zakresie metodyki
Flechter 2002 [182]	Niezgodność w zakresie metodyki
Forbes 1999 [183]	Badanie kosztowe
Forbes 1999[184]	Badanie kosztowe
Ford 2006[185]	Niezgodność w zakresie interwencji
Foroozan 2002[186]	Opracowanie wtórne
Fox 2012 [187]	Publikacja w formie abstraktu
Francis 2003[188]	Niezgodność w zakresie metodyki
Francis 2004[189]	Opracowanie wtórne
Freedman 2005[190]	Niezgodność w zakresie interwencji
Freedman 2008 [191]	Opracowanie wtórne
Freedman 2009 [192]	Niezgodność w zakresie interwencji
Frohman 2010 [193]	Niezgodność w zakresie interwencji
Fusco 2001[194]	Niezgodność w zakresie metodyki
Galetta 2002 [195]	Opracowanie wtórne
Galetta 2005[196]	Niezgodność w zakresie metodyki
Galetta 2010 [197]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Gani 2008 [198]	Badanie kosztowe
Gata 1997 [199]	Publikacja w formie abstraktu
Ge 2000 [200]	Niezgodność w zakresie interwencji
Ge 2000 [201]	Dane z jednego ośrodka badania Johnson 1995
Ghezzi 2005[202]	Niezgodność w zakresie metodyki
Giovannoni 2009 [203]	Niezgodność w zakresie metodyki
Giovannoni 2012 [39]	Opracowanie wtórne
Gold 2007[204]	Opracowanie wtórne
Gold 2010 [205]	Niezgodność w zakresie populacji
Gold 2011 [206]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Goodin 1999[207]	Niezgodność w zakresie metodyki
Goodin 2006 [208]	List, komentarz, badanie w toku

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Goodin 2008 [209]	Opracowanie wtórne
Goodin 2009 [210]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Goodin 2009 [211]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Goodin 2011 [212]	Niezgodność w zakresie metodyki
Goodin 2011 [213]	Niezgodność w zakresie metodyki
Goodin 2012 [214]	Opracowanie wtórne
Goodin 2012 [215]	Niezgodność w zakresie metodyki
Graber 2005[216]	Przegląd niesytotamtyczny
Graber 2007[217]	Niezgodność w zakresie metodyki
Greenstein 1999 [218]	List do redakcji
Hadden 1999[219]	Niezgodność w zakresie populacji
Hartung 2004[220]	Opracowanie wtórne
Hartung 2005[221]	List, komentarz, badanie w toku
Hartung 2010 [222]	Publikacja w formie abstraktu
Hartung 2011 [223]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Havrdova 2009 [224]	Niezgodność w zakresie interwencji
Havrdova 2010 [225]	Niezgodność w zakresie interwencji
Herbert 2010 [226]	Niezgodność w zakresie interwencji
Herndon 2005[227]	Niezgodność w zakresie metodyki
Hollis 2010 [228]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Horga 2010 [229]	Niezgodność w zakresie metodyki
Hotermans 2011 [230]	Analiza pacjentów z JCV pozytywnych
Hurwitz 2008 [42]	Niezgodność w zakresie interwencji
Hutchinson 2007[231]	Opracowanie wtórne
Hyde 2009 [232]	Niezgodność w zakresie metodyki
Hyde 2009 [233]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
INCOMIN II 2006 [234]	Niezgodność w zakresie interwencji
Iskedjian 2005[235]	Badanie kosztowe
Jaber 2007[236]	Opracowanie wtórne
Jacobs 1994 [237]	Publikacja w formie abstraktu
Jain 2012 [28]	Opracowanie wtórne

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Jansson 2003[238]	Niezgodność w zakresie metodyki
Jeffery 2010 [239]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Johnson 1990[240]	Publikacja w formie abstraktu
Johnson 1995[241]	Niezgodność w zakresie interwencji
Johnson 1996 [242]	Komentarz do badania Johnson 1995
Johnson 1998[243]	Niezgodność w zakresie interwencji
Jongen 2011 [43]	Niezgodność w zakresie metodyki
Kappos 2004[244]	Niezgodność w zakresie metodyki
Kappos 2004[245]	Opracowanie wtórne
Kappos 2006 [246]	Niezgodność w zakresie interwencji
Kappos 2009 [247]	Niezgodność w zakresie interwencji
Kappos 2010 [248]	Niezgodność w zakresie interwencji
Kappos 2011 [249]	Niezgodność w zakresie interwencji
Kappos 2011 [250]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Kappos 2012 [251]	Brak ocenianych punktów końcowych
Khan 1996[252]	Niezgodność w zakresie metodyki
Khan 2001[253]	Niezgodność w zakresie metodyki
Khan 2001[254]	Niezgodność w zakresie metodyki
Kieseler 2007[255]	Opracowanie wtórne
Kilinc 2003[256]	Niezgodność w zakresie metodyki
Killestein 2005[257]	Opracowanie wtórne
Kivisakk 2003[258]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Kleinschmidt-De Masters 2005 [259]	Opracowanie wtórne
Kobelt 2003[260]	Badanie kosztowe
Kobelt 2003[261]	Badanie kosztowe
Koch 2007[262]	Publikacja w formie abstraktu
Koch-Henriksen 2000[263]	Niezgodność w zakresie metodyki
Koch-Henriksen 2006[264]	Niezgodność w zakresie interwencji
Korczyn 1996 [265]	Opracowanie wtórne (dane z 2 ośrodków badania Johnson 1996)
Kott 1997 [266]	Publikacja w formie abstraktu
Kraus 2010 [267]	Niezgodność w zakresie metodyki
Lam 2008 [268]	Przegląd niesystematyczny

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Langer-Gould 2005 [269]	Opracowanie wtórne
Leary 2003[270]	Niezgodność w zakresie interwencji
Leary 2005[271]	Opracowanie wtórne
Leary 2005 [272]	Opracowanie wtórne
Lopen 2003[273]	Badanie kosztowe
Lin 2003[274]	Niezgodność w zakresie metodyki
Lindsey 2012 [275]	Brak ocenianych punktów końcowych
Liu 2000 [276]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Ljapcev 1997 [277]	Publikacja w formie abstraktu
Lublin 2005[278]	Opracowanie wtórne
MacDonald 2008[279]	Niezgodność w zakresie populacji
Major 2006 [280]	List. komentarz. badanie w toku
Manfredonia 2008[281]	Opracowanie wtórne
Manova 2008 [44]	Niezgodność w zakresie interwencji
Manova 2009 [282]	Niezgodność w zakresie interwencji
Mantia 1998 [283]	Opracowanie wtórne
Mantia 2010 [284]	Opracowanie wtórne
Mareckova 2007[285]	Niezgodność w zakresie metodyki
Martinez-Ferez 2011 [286]	Publikacja w formie abstraktu
McCormack 2004[287]	Opracowanie wtórne
McCormack 2004[288]	Opracowanie wtórne
McKeage 2007[289]	Opracowanie wtórne
Melo 2008[290]	Niezgodność w zakresie populacji
Mercier 2009 [291]	Analiza regresji z zastosowaniem ujemnego rozkładu dwumianowego w oparciu o dane MRI
Miller 2003[292]	Niezgodność w zakresie metodyki
Miller 2003 [2]	Niezgodność w zakresie populacji
Miller 2004 [293]	Niezgodność w zakresie interwencji
Miller 2006 [294]	Niezgodność w zakresie populacji
Miller 2008 [53]	Niezgodność w zakresie metodyki
Miller 2012 [295]	Publikacja w formie abstraktu
Minagar 2008 [45]	Niezgodność w zakresie metodyki

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Mix 2003 [296]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Montalban 2004 [297]	Niezgodność w zakresie interwencji
Montalban 2009 [298]	Niezgodność w zakresie interwencji
Montalban 2011 [299]	Niezgodność w zakresie interwencji
Montalban 2011 [300]	Niezgodność w zakresie interwencji
Morrow 2011 [301]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Moses 2008 [302]	Przegląd niesystematyczny
Motamed 2007 [303]	Niezgodność w zakresie populacji
M:SCRG 2005 [304]	Niezgodność w zakresie interwencji
Munari 2003 [305]	Opracowanie wtórne
Munschauer 2009 [306]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Nafissi 2012 [307]	Niezgodność w zakresie interwencji
Namaka 2010 [308]	Opracowanie wtórne
NASG 2004 [309]	Niezgodność w zakresie interwencji
Nikfar 2009 [310]	Publikacja w formie abstraktu
Nikfar 2010 [311]	Publikacja w formie abstraktu
Nikfar 2010 [312]	Opracowanie wtórne
Nikfar 2010 [313]	Opracowanie wtórne
Nikfar 2010 [314]	Opracowanie wtórne
Nikfar 2010 [315]	Opracowanie wtórne
Nordic 2004 [316]	Niezgodność w zakresie interwencji
Nortvedt 2003 [317]	Opracowanie wtórne
Noseworthy 2005 [318]	Opracowanie wtórne
Nuijten 2002 [319]	Badanie kosztowe
O'Connor 2004 [320]	Niezgodność w zakresie populacji
O'Connor 2006 [321]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
O'Connor 2009 [322]	Niezgodność w zakresie interwencji
O'Connor 2010 [323]	Niezgodność w zakresie metodyki
O'Connor 2003 [324]	Niezgodność w zakresie metodyki
O'Connor 2007 [325]	Opracowanie wtórne
Olivier 2011 [326]	Opracowanie wtórne
Onesti 2003 [327]	Niezgodność w zakresie metodyki



<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
O'Rourke 2007[328]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Outteryck 2009 [329]	Dane z jednego ośrodka badania AFFIRM
Ozakbas 1998 [330]	Publikacja w formie abstraktu
Pachner 2009 [331]	Niezgodność w zakresie populacji
Pakdaman 2006[332]	Niezgodność w zakresie interwencji
Pakdaman 2007[333]	Niezgodność w zakresie populacji
Pakdoman 2010 [334]	Niezgodność w zakresie populacji
Panitch 1994[335]	Publikacja w formie abstraktu
Panzara 2009 [336]	Niezgodność w zakresie metodyki
Paolillo 2003 [337]	Niezgodność w zakresie metodyki
Patti 1999[338]	Niezgodność w zakresie interwencji
Phillips 2012 [339]	Publikacja w formie abstraktu
Patti 2010 [340]	Niezgodność w zakresie metodyki
Pittock 2009 [341]	List do redakcji
Pliskin 1996[342]	Niezgodność w zakresie metodyki
Pollmann 2005[343]	Niezgodność w zakresie interwencji
Polman 2003[344]	Niezgodność w zakresie populacji
Polman 2005[345]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Pozzilli 1996[346]	Niezgodność w zakresie metodyki
Prescire 2004 No authors listed[347]	Przegląd niesystematyczny
Prescire 2007 No authors listed[348]	Przegląd niesystematyczny
Prescire 2008 No authors listed [349]	Przegląd niesystematyczny
Prescire 2009 No authors listed [350]	Artykuł poglądowy
PRISMS 1999 [351]	Niezgodność w zakresie interwencji
PRISMS 2001 [352]	Niezgodność w zakresie metodyki
PRISMS 2005 [353]	Niezgodność w zakresie metodyki
PRISMS 2006 [354]	Niezgodność w zakresie metodyki
PRISMS 2008 [355]	Niezgodność w zakresie metodyki
PROMIS 2003 [356]	Niezgodność w zakresie interwencji
PROMIS 2004 [357]	Niezgodność w zakresie interwencji

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Prosperini 2012 [358]	Niezgodność w zakresie metodyki
Pucci 2011 [359]	Opracowanie wtórne
Qizilbash 2011 [360]	Publikacja w formie abstraktu
Qizilbash 2012 [361]	Opracowanie wtórne
Ramtahal 2010 [362]	Niezgodność w zakresie populacji
Raport PenTAG 2007 [363]	Opracowanie wtórne
Reder 2010 [364]	Publikacja w formie abstraktu
Rice 2005 [365]	Opracowanie wtórne
Rieckmann 2004 [366]	Opracowanie wtórne
Rieckmann 2005 [367]	Niezgodność w zakresie metodyki
Rieckmann 2012 [368]	Niezgodność w zakresie interwencji
Rothuizen 1999 [369]	Niezgodność w zakresie metodyki
Rovaris 2001 [370]	Niezgodność w zakresie interwencji
Rovaris 2003 [371]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Rovaris 2007 [372]	Niezgodność w zakresie metodyki
Rudick 1998 [373]	Niezgodność w zakresie metodyki
Rudick 2003 [374]	Opracowanie wtórne
Rudick 2004 [375]	Niezgodność w zakresie metodyki
Rudick 2004 [376]	Opracowanie wtórne
Rudick 2005 [377]	Niezgodność w zakresie interwencji
Rudick 2010 [378]	Niezgodność w zakresie metodyki
Russo 2003 [379]	Niezgodność w zakresie metodyki
Russo 2004 [380]	Niezgodność w zakresie metodyki
Saida 2011 [381]	Publikacja w formie abstraktu
Saida 2012 [382]	Niezgodność w zakresie populacji
Salama 2003 [383]	Publikacja w formie abstraktu
Sandberg-Wollheim 2005 [384]	Niezgodność w zakresie metodyki
Sandberg-Wollheim 2010 [385]	Niezgodność w zakresie metodyki
Schiffer 1995 [386]	Publikacja w formie abstraktu
Schwartz 1997 [387]	Niezgodność w zakresie metodyki
Scott 2010 [388]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Selmaj 2011 [389]	Niezgodność w zakresie metodyki

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Shapiro 2003[390]	Niezgodność w zakresie metodyki
Sheremata 1998 [391]	Niezgodność w zakresie populacji
Siddiqui 2005[392]	Niezgodność w zakresie populacji
Singer 2009 [393]	Niezgodność w zakresie interwencji
Soilu-Hanninen 2005[394]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Soon 2007[395]	Niezgodność w zakresie metodyki
Sorensen 2003[396]	Niezgodność w zakresie metodyki
Sorensen 2004 [397]	Opracowanie wtórne
Sørensen 2009 [398]	Publikacja w formie abstraktu
Sorensen 2012 [20]	Przegląd niesystematyczny
Sormani 2002 [399]	Niezgodność w zakresie interwencji
Sormani 2005[400]	Opracowanie wtórne
Sormani 2005[401]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Sormani 2010 [402]	Opracowanie wtórne
SPECTRIMS 2001 [403]	Niezgodność w zakresie interwencji
SPECTRIMS 2001 [404]	Niezgodność w zakresie interwencji
SPECTRIMS 2002 [405]	Niezgodność w zakresie interwencji
Strupp 2006[406]	Publikacja w formie abstraktu
Stuart 2004[407]	Opracowanie wtórne
Stuart 2007[408]	Opracowanie wtórne
Stuve 2007[409]	Opracowanie wtórne
Tang 2009 [410]	Niezgodność w zakresie interwencji
Tenser 2006[411]	List. komentarz. badanie w toku
The CAMM223 Trial Investigator [412]	Niezgodność w zakresie populacji
Toprak 2008 [413]	Niezgodność w zakresie metodyki
Traboulee 2008 [414]	Niezgodność w zakresie interwencji
Traboulee 2010 [415]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Trojano 2009 [416]	Niezgodność w zakresie metodyki
Tubridy 1999 [1]	Niezgodność w zakresie populacji
Twiss 2010 [417]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Uitdehaag 2010 [418]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Vartanian 2003[419]	Opracowanie wtórne

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Vartanian 2004 [420]	Opracowanie wtórne
Vellinga 2008 [421]	Dane z jednego ośrodka uczestniczącego w badaniach AFFIRM i SENTINEL
Vermersch 2007 [422]	Opracowanie wtórne
Vickrey 1999 [423]	Niezgodność w zakresie metodyki
Vollmer 2004 [424]	Niezgodność w zakresie metodyki
von Andrian 2003 [425]	Opracowanie wtórne
Wagstaff 1996 [426]	Opracowanie wtórne
Waubant 2003 [427]	Niezgodność w zakresie metodyki
Weder 2005 [428]	Niezgodność w zakresie interwencji
Weinstein 1999 [429]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Whitaker 1995 [430]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Wiendi 2010 [431]	Niezgodność w zakresie metodyki
Wingerchuk 2010 [432]	Niezgodność w zakresie interwencji
Wolinsky 1999 [433]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Wolinsky 2001 [434]	Niezgodność w zakresie interwencji
Wolinsky 2002 [435]	Niezgodność w zakresie interwencji
Wolinsky 2003 [436]	Publikacja w formie abstraktu
Wu 2007 [437]	Niezgodność w zakresie metodyki
Wynn 2010 [438]	Niezgodność w zakresie interwencji
Yaldizli 2009 [439]	Praca poglądowa
Yousry 2006 [440]	Opracowanie wtórne
Ziemssen 2008 [441]	Niezgodność w zakresie metodyki
Zintzaras 2012 [442]	Opracowanie wtórne

## 11. BADANIA W TOKU

Tabela 137.  
Badania kliniczne w toku (wg ISRCTN)

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<i>Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two (ISRCTN70702834)</i>	Zakończone	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM, z $\geq 2$ rzutami w ciągu 24 mies., nieskutecznie leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby	700	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu i porównanie ich z parametrami leku Rebif	Rozpoczęcie: 20/10/2007 Zakończenie: 01/04/2012
<i>Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One (ISRCTN21534255)</i>	Zakończone	Dorośli (18–50 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM, z $\geq 2$ rzutami w ciągu 24 mies., nieleczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby	525	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu i porównanie ich z parametrami leku Rebif	Rozpoczęcie: 07/09/2007 Zakończenie: 01/03/2011
<i>A phase II, randomised, open-label, three-arm study comparing low-and high-dose Campath® and high-dose Rebif® in patients with early, active relapsing-remitting Multiple Sclerosis (ISRCTN87885087)</i>	Zakończone	Dorośli (18–50 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM, z $\geq 2$ rzutami w ciągu 24 mies.	334	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leku Campath w niskiej i wysokiej dawce oraz leku Rebif w wysokiej dawce	Rozpoczęcie: 01/12/2002 Zakończenie: 01/12/2009
<i>A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis (ISRCTN31557558)</i>	Zakończone	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM, z $\geq 2$ rzutami w ciągu 24 mies.	60	Porównanie skuteczności leczenia sekwencyjnego mitoksantronem i octanem glatirameru z terapią interferonem beta	Rozpoczęcie: 01/02/2005 Zakończenie: 01/02/2009



Tabela 138

Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov)

Tytuł (nr identyfikacyjny)	Etap badania	Populacja	N	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<i>Safety Study of Natalizumab to Treat Multiple Sclerosis</i> (NCT00559702)	Zakończone	Dorośli (18–65 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną lub wtórnie postępującą SM	76	Ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnie i domięśniowo	Rozpoczęcie: X 2007 Zakończenie: XI 2011
<i>Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis</i> (SURPASS) (NCT01058005)	Zakończone	Dorośli (18–60 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM, leczeni wcześniej octanem glatirameru lub interferonem beta-1a	84	Ocena skutków zmiany terapii z leczenia octanem glatirameru lub interferonem beta-1a na terapię natalizumabem	Rozpoczęcie: II 2010 Zakończenie zbierania danych: IV 2012
<i>Treatment Interruption of Natalizumab</i> (RESTORE) (NCT01071083)	Zakończone	Dorośli (18–60 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM przyjmujący natalizumab	200	Ocena szybkości zaniku działania natalizumabu po przerwaniu leczenia (funkcje immunologiczne objawy SM) oraz skuteczności innych leków stosowanych po przerwaniu leczenia natalizumabem	Rozpoczęcie: III 2011 Zakończenie zbierania danych: XI 2011
<i>Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing MS</i> (REFINE) (NCT01405820)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM przyjmujący natalizumab $\geq 12$ mies.	300	Ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności natalizumabu podawanego podskórnie i domięśniowo	Rozpoczęcie: VIII 2011 Zakończenie zbierania danych: XI 2014
<i>Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Switching From Natalizumab to Fingolimod</i> (TOFIINGO) (NCT01499667)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–65 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM przyjmujący natalizumab $\geq 6$ mies.	600	Ocena stopnia kontroli choroby w trakcie zmiany leczenia z natalizumabu na fingolimod	Rozpoczęcie: IX 2011 Zakończenie zbierania danych: IX 2013
<i>Long Term Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis</i> (NCT00662649)	Zakończone	Dorośli (20–58 lat), którzy ukończyli wcześniejsze badanie kliniczne	920	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności fingolimodu	Rozpoczęcie: II 2008 Zakończenie zbierania danych: VI 2011
<i>Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis</i> (FREEDOMS II) (NCT00355134)	Zakończone	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	1082	Ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności fingolimodu w porównaniu do placebo	Rozpoczęcie: V 2006 Zakończenie zbierania danych: VI 2011

Tytuł (nr identyfikacyjny)	Etap badania	Populacja	N	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<i>Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II)</i> (NCT00774670)	Zakończone	Dorośli (20–57 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM, którzy ukończyli wcześniejsze 24-miesięczne badanie kliniczne	632	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności fingolimodu	Rozpoczęcie: IX 2008 Zakończenie zbierania danych: VIII 2011
<i>A 6-month, Randomized, Open-label, Patient Outcomes, Safety and Tolerability Study of Fingolimod 0,5 mg/Day vs. Comparator in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (EPOC)</i> (NCT01216072)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–65 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM leczeni wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby przez 6 mies.	1053	Ocena fingolimodu i jego porównanie ze standardową terapią lekami modyfikującymi przebieg choroby pod względem punktów końcowych raportowanych przez pacjenta, oceny lekarza oraz bezpieczeństwa	Rozpoczęcie: VII 2010 Zakończenie zbierania danych: V 2012
<i>An Extension Study of Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis</i> (NCT00670449)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–61 lat), którzy ukończyli badanie NCT00537082	165	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności fingolimodu (przedłużenie badania NCT00537082)	Rozpoczęcie: IV 2008 Zakończenie zbierania danych: VII 2012
<i>Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0,5 mg</i> (EPOC) (NCT01534182)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–70 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM leczeni wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby przez ≥6 mies.	304	Ocena fingolimodu pod względem punktów końcowych raportowanych przez pacjenta i bezpieczeństwa	Rozpoczęcie: I 2012 Zakończenie zbierania danych: II 2013
<i>Efficacy and Safety of GTR in Comparison to Copaxone® (GATE)</i> (NCT01489254)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	750	Wykazanie równoważności dwóch preparatów octanu glatirameru: firmy Syntron i Copaxone	Rozpoczęcie: X 2011 Zakończenie zbierania danych: X 2014
<i>A Study in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate Injection 40 mg Administered Three Times a Week Compared to Placebo (GALA)</i> (NCT01067521)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	1350	Ocena skuteczności octanu glatirameru podawanego w dawce 40 mg 3 razy w tygodniu	Rozpoczęcie: V 2010 Zakończenie zbierania danych: V 2014



Tytuł (nr identyfikacyjny)	Etap badania	Populacja	N	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<i>Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CombiRx (NCT00211887)</i>	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–60 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	1008	Ocena skuteczności monoterapii octanem glatirameru lub interferonem beta-1a w porównaniu do terapii skojarzonej tymi lekami	Rozpoczęcie: VII 2005 Zakończenie zbierania danych: VII 2012
<i>Long Term Safety of Teriflunomide When Added to Interferon-Beta or Glatiramer Acetate in Patients With Multiple Sclerosis (NCT00811395)</i>	Zakończone	Dorośli (18–55 lat) uczestniczący w próbach klinicznych PDY6045 lub PDY6046	182	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji Teriflunomidu jako terapii dodanej do octanu glatirameru lub interferonu beta-1a	Rozpoczęcie: X 2007 Zakończenie zbierania danych: IV 2010
<i>Combination Therapy Using Cellcept and Rebif in RRMS (NCT00618527)</i>	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–65 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	30	Ocena skuteczności długotrwałej terapii skojarzonej preparatami CellCept i Rebif	Rozpoczęcie: VIII 2006 Zakończenie zbierania danych: V 2012
<i>Efficacy and Safety Study of BIIB017 (ADVANCE) (NCT00906399)</i>	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–65 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	1500	Ocena czy leczenie BIIB017 zmniejsza liczbę nawrotów choroby	Rozpoczęcie: V 2009 Zakończenie zbierania danych: III 2013
<i>A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (NCT01247324)</i>	W toku (rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	800	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ocrelizumabu w porównaniu do preparatu Rebif	Rozpoczęcie: VIII 2011 Zakończenie zbierania danych: VII 2015
<i>A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (NCT01412333)</i>	W toku (rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	800	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ocrelizumabu w porównaniu do preparatu Rebif	Rozpoczęcie: IX 2011 Zakończenie zbierania danych: VII 2015
<i>REBif FLEXible Dosing in Early Multiple Sclerosis (REFLEX) (NCT00404352)</i>	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–50 lat) z pojedynczym zdarzeniem klinicznym sugerującym SM i $\geq 2$ zmianami T2-zależnymi	517	Ocena wpływu Rebif w porównaniu z PLC na czas konwersji do SM u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka	Rozpoczęcie: XII 2006 Zakończenie zbierania danych: IX 2010
<i>A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (NCT00676715)</i>	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	250	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ocrelizumabu w porównaniu do preparatu Avonex i placebo	Rozpoczęcie: IV 2008 Zakończenie zbierania danych: I 2012



Tytuł (nr identyfikacyjny)	Etap badania	Populacja	N	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<i>The Effects of Interferon Beta Combined With Vitamin D on Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients</i> (NCT01005095)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–65 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM, leczeni wcześniej interferonami beta	100	Ocena bezpieczeństwa i jakości życia i funkcji immunologicznych po terapii interferonem beta i wit. D	Rozpoczęcie: X 2010 Zakończenie zbierania danych: IV 2012
<i>Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process Versus Interferon β 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> (DECIDE) (NCT01064401)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	1800	Wykazanie przewagi skuteczności daclizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a	Rozpoczęcie: III 2010 Zakończenie zbierania danych: III 2014
<i>Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of NU100 in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis</i> (NCT01464905)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–60 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	500	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności NU100 w porównaniu z placebo i Betaferonem	Rozpoczęcie: X 2011 Zakończenie zbierania danych: X 2013
<i>Long-term Follow-Up of Patients Who Participated in Study 27025</i> (REFLEXION) (NCT00813709)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) ze biorący udział w badaniu 27025 (REFLEX)	402	Ocena długoterminowej skuteczności preparatu Rebif (przedłużenie badania 27025 (REFLEX))	Rozpoczęcie: I 2009 Zakończenie zbierania danych: IX 2011
<i>BRAVO Study: Laquinimod Double Blind Placebo Controlled Study in RRMS Patients With a Rater Blinded Reference Arm of Interferon β-1a</i> (Avonex®) (NCT00605215)	Zakończone	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	1331	Porównanie skuteczności terapeutycznej laquinimodu, placebo i Avonex	Rozpoczęcie: IV 2008 Zakończenie zbierania danych: XI 2011
<i>Long-Term Safety and Efficacy Study of BIIB017</i> (ATTAIN) (NCT01332019)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–70 lat) którzy ukończyli 96 tyg. badania 105MS301	1500	Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa BIIB017	Rozpoczęcie: IV 2011 Zakończenie zbierania danych: IX 2015
<i>Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis. Study One</i> (CARE-MS I) (NCT00530348)	Zakończone	Dorośli (18–50 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	581	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu w porównaniu do Rebif	Rozpoczęcie: IX 2007 Zakończenie zbierania danych: IV 2011
<i>Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis. Study Two</i> (CARE-MS II) (NCT00548405)	Zakończone	Dorośli (18–50 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM, leczeni wcześniej interferonami beta lub octanem glatirameru	940	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek alemtuzumabu w porównaniu do Rebif	Rozpoczęcie: X 2007 Zakończenie zbierania danych: IX 2011



Tytuł (nr identyfikacyjny)	Etap badania	Populacja	N	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<b>A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (TENERE)</b> (NCT00883337)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorosli (≥18 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną SM	300	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch schematów dawkowania teriflunomidu w porównaniu do interferonu beta-1a	Rozporządzenie: IV 2009 Zakończenie zbierania danych: IX 2011

## 12. SKALA NIEWYDOLNOŚCI RUCHOWEJ EDSS

Tabela 139.  
Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej Kurtzkiego

STOPIEŃ	CHARAKTERYSTYKA NIEPELNOŚPRAWNOŚCI
0	Norma
1	Całkowita wydolność ruchowa
1,5	Pełna wydolność przy obecnych minimalnych objawach neurologicznych
2	Dyskretna niewydolność ruchowa
2,5	Nieznaczną niewydolność ruchową
3	Średniego stopnia niewydolność
3,5	Umiarkowaną niewydolność ruchową
4	Względnie duża
4,5	Średnio ciężką niewydolność ruchową
5	Dość dużą niewydolność, samodzielna lokomocja do 200 m
5,5	Ciężką niewydolność ruchową, lokomocja do 100 m
6	Dużą niewydolność, poruszający się o jednej kulce
6,5	Poruszający się o dwóch kulach
7	Bardzo dużą niewydolność, poruszający się w wózku inwalidzkim, zdolny do samodzielnego przesiadania się
7,5	Niezdolny do samodzielnego przesiadania się
8	Prawie całkowitą niewydolność, leżący, zdolny do samoobsługi
8,5	Leżący, częściowo zdolny do samoobsługi
9	Całkowitą niewydolność, wymaga opieki
9,5	Niezdolny do połykania i mówienia
10	Zgon w wyniku SM

Na podstawie: Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej Kurtzkiego (Extended Disability Status Scale) EDSS (1983) [Opary J. Klinimetria w stwardnieniu rozsianym. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, 2005, 3, 219-226]

### 13. FORMULARZE OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Tabela 140.  
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaslepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaslepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaslepienia?			
		Suma	

## 14. FORMULARZE DLA EKSTRAHOWANYCH DANYCH

Tabela 141.  
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

Badanie				
Cel badania				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
Oceniane punkty końcowe				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	Interwencja	Komparator	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów				
Wiek w latach				
Odsetek mężczyzn				
Czas trwania choroby w latach				
Liczba rzutów w ciągu roku / 2 lat				
Wynik w skali EDSS				
Ilość zmian wzmocnionych Gd				
Wcześniejsze LMPCh				
Interwencja i komparator				
Schemat badania				
Interwencje				
Kointerwencje				
Okres leczenia				
Okres obserwacji				
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM				
Randomizacja				
Ukrycie kodu alokacji				
Zaslepienie				
Utrata z badania (%)				
Testowana hipoteza wyjściowa				
Metoda analizy wyników				
Oceniane punkty końcowe				
Ocena w skali Jadad				
Lokalizacja badania				

<b>Badanie</b>
Sponsor badania

Tabela 142.  
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 143.  
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD

## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology*. 1999; 53(3):466-472.
2. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2003; 348(1):15-23.
3. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2012; (366):1870-80.
4. Biogen Idec. Tysabri (Materiały otrzymane od Zamawiającego).
5. Biogen Idec, Elan Pharma International Ltd. PML Incidence in Patients Receiving TYSABRI (natalizumab) Materiały dostarczone przez Zamawiającego.
6. Bober M, Gedeon Richter Marketing Poska Sp. z o.o. Test wykrywający przeciwciała przeciwko wirusowi JC (JCV). [http://biotechnologia.pl/biotechnologia-portal/info/farmacja/48\\_nowe-leki/10660.test\\_wykrywajacy\\_przeciwciaa\\_przeciwko\\_wirusowi\\_jc\\_jcv.html](http://biotechnologia.pl/biotechnologia-portal/info/farmacja/48_nowe-leki/10660.test_wykrywajacy_przeciwciaa_przeciwko_wirusowi_jc_jcv.html) (21.5.2012).
7. Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Annals of neurology*. 2011; 70(5):742-750.
8. EudraVigilance (Europejska baza do zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych). TYSABRI. <http://www.adrreports.eu/dashboards/20120605/product/TYSABRI.pdf>.
9. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Annals of Neurology*. 2010; 68(3):295-303.
10. Heesen C, Kleiter I, Nguyen F, et al. Risk perception in natalizumab-treated multiple sclerosis patients and their neurologists. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(12):1507-1512.
11. Hotermans C. Tysabri (natalizumab). Post marketing and clinical experience benefit/risk evaluation (Materiały dostarczone przez Zamawiającego). Biogen Idec.
12. Iaffaldano P, D'Onghia M, Trojano M. Safety profile of Tysabri: international risk management plan. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2009; 30 Suppl 2:S159-162.
13. FDA. Natalizumab (Tysabri) - Reports of Liver Injury after Natalizumab Use - University of Utah Health Care Pharmacy Services - Residency - Doctors, Hospitals & Clinics - Salt Lake City, Utah. <http://pharmacyservices.utah.edu/alerts/294.html> (23.5.2012).
14. Biogen Idec, Elan Pharma International Ltd. Ostrzeżenie dotyczące uszkodzenia wątroby u pacjentów poddanych terapii natalizumabem. [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/EMEA\\_HC\\_603\\_Tysabri\\_DHPC\\_PL\\_Tysabri\\_20.03.2008.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/EMEA_HC_603_Tysabri_DHPC_PL_Tysabri_20.03.2008.pdf).
15. Elan Pharma International Ltd. Periodic Safety Update Report (11 th; 2012).
16. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(9):898-910.
17. *Report EMEA. Tysabri: EPAR - Scientific Discussion* [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf). 2012.
18. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(9):911-923.
19. Rudick RA. Multiple sclerosis, natalizumab, and PML: Helping patients decide. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011; 78(Suppl\_2):S18-S23.
20. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(2):143-152.
21. Focus Diagnostic. STRATIFY JCV TM Antybody ELISA Test. <http://www.focusdx.com/focus/jcv.pdf>
22. Tysabri Online Education Program. <http://www.tapp.com.au/> (22.5.2012).
23. Cohen J, Montalban X, Pelletier J, et al. Efficacy and safety of fingolimod in patients switched from intramuscular interferon beta-1a: Results from the TRANSFORMS extension study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S289.
24. Collins W, Di Marco JP, Zarbin M, et al. Summary of specific safety evaluations in clinical studies of fingolimod in multiple sclerosis: Cardiovascular, ophthalmic, hepatic events and relationship between lymphocyte reduction and infections. *Journal of neurology*. 2011; 258:S22.
25. Espinosa PS, Berger JR. Delayed fingolimod-associated asystole. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(11):1387-1389.

25. Hartung HP, Comi G, Barkhof F, et al. Sustained benefit of continuous therapy with oral fingolimod 0.5 mg or 1.25 mg as compared to switching to fingolimod after one year of treatment with interferon beta-1a in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Results of the TRANSFORMS study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S282–S283.
26. Havla JB, Peilkefer HL, Meinl I, et al. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Archives of neurology*. 2012; 69(2):262–264.
27. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod associated macular edema: Incidence, detection, and management. *Neurology*. 2012; 78(9):672–680.
28. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011; 10(6):520–529.
29. EMA. European Medicines Agency starts review of Gilenya (fingolimod); Doctors advised to intensify cardiovascular monitoring after first dose. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/01/news\\_detail\\_001425.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/01/news_detail_001425.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
30. European Medicines Agency - European Medicines Agency gives new advice to better manage risk of adverse effects on the heart with Gilenya. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2012/04/human\\_pha\\_detail\\_000059.jsp&mid=15.5.2012](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/04/human_pha_detail_000059.jsp&mid=15.5.2012).
31. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for cardiovascular monitoring and use of multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod). WebContent. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm> (15.5.2012).
32. FDA. FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). FDA.
33. Health Canada. Gilenya (fingolimod): MS drug under Health Canada review in light of serious adverse events.
34. MHRA. Fingolimod (Gilenya): transient bradycardias and heart block after first dose-strengthened cardiovascular monitoring.
35. URPLWMIPB. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya (fingolimod) u pacjentów z nawracająco ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.
36. Beer K, Muller M, Hew-Winzelier AM, et al. The prevalence of injection-site reactions with disease-modifying therapies and their effect on adherence in patients with multiple sclerosis: An observational study. *BMC neurology*. 2011; 11.
37. Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Curr.Med Res.Opin*. 2010; 26(4):827–838.
38. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Multiple Sclerosis*. 2012; (1352-4585 (Linking)):
39. Gold R, Rieckmann P, Chang F, et al. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005; 12(8):649–656.
40. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer III FS, et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex(registered trademark) treatment in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11(4):409–419.
41. Hurwitz BJ, Jeffery D, Arnason B, et al. Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *Clinical therapeutics*. 2008; 30(6):1102–1112.
42. Jongen PJ, Sirdic C, Sanders E, et al. Adverse events of interferon beta-1a: A prospective multi-centre international ich gcp-based cro-supported external validation study in daily practice. *PLoS One*. 2011; 6(10):
43. Manova MG, Kostadinova II. Adverse drug reactions after 24-month treatment with two-dosage regimens of betaferon in patients with multiple sclerosis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2009; 51(3):31–36.
44. Minagara A, Murray TJ. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Curr.Med Res.Opin*. 2008; 24(4):1049–1055.
45. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2010; 74(23):1877–1885.
46. Fiore APF, Fragoso YD. Tolerability, adverse events and compliance to glatiramer acetate in 28 patients with multiple sclerosis using the drug continuously for at least six months. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2005; 63(3B):738–740.



48. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective, open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(3):309–320.
49. Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(3):342–350.
50. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Multiple Sclerosis*. 2000; 6(4):255–266.
51. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(6):585–591.
52. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, et al. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111(1):42–47.
53. Miller A, Spada V, Beerkircher D, et al. Long-term (up to 22 years), open label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14(4):494–499.
54. *Raport FDA Medicinal Review Octan glatirameru*  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/020622\\_S015\\_COPAXONE\\_INJECTION\\_AP.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/020622_S015_COPAXONE_INJECTION_AP.pdf).
55. Thouvenot E, Hillaire-Buys D, Bos-Thompson MA, et al. Erythema nodosum and glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007; 13(7):941–944.
56. Wolinsky JS, Comi G, Filippi M, et al. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. *Neurology*. 2002; 59(8):1284–1286.
57. Interferon beta-1b and secondary progressive multiple sclerosis: licence extension. Useful, but further assessment required. *Prescrire international*. 2000; 9(48):110–111.
58. Alteri E, Kornmann G, Stam Moraga M, et al. Evaluation of the risk of malignancies in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 285:S204–S205.
59. Amato MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease-modifying agents. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2004; 5(10):2115–2126.
60. Anselm IA, Darras BI. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MHLAS: a randomized controlled clinical trial. *Neurology*. 2006; 67(7):1313; author reply 1313.
61. Antel J, Montalban X, O'Connor P, et al. Long-Term (7-Year) Data from a Phase 2 Extension Study of Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis (P01.129). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):P01.129–P01.129.
62. Antonetti F, Finocchiaro O, Mascia M, et al. A comparison of the biologic activity of two recombinant IFN-beta preparations used in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2002; 22(12):1181–1184.
63. Arnason BGW. Long-term experience with interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2005; 252 Suppl 3:iii28–iii33.
64. Asaria M, Norman G, Hinde S. Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2388.pdf>.
65. Ashtari F, Savoj MR. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon beta-1alpha: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci*. 2011; 16(4):457–462.
66. Balabanov R, Lisak D, Beaumont T, et al. Expression of urokinase plasminogen activator receptor on monocytes from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate (copolymer 1). *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2001; 8(6):1196–1203.
67. Balcer LJ, Galetta SL, Calabresi PA, et al. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 68(16):1299–1304.
68. Balcer L, Galetta S, Polman CH, et al. Low-contrast letter acuity detects visual function improvement in a phase 3 trial of natalizumab monotherapy. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S183.
69. Barbato LM, Schofield L, McCague K, et al. Randomized, open-label study to evaluate patient-reported outcomes (PRO) with fingolimod after changing from prior disease-modifying therapy (DMT) for relapsing multiple sclerosis (MS): EPOC study rationale and design. *Annals of neurology*. 2011; 70:S73–S74.
70. Barbero P, Verdun E, Bergui M, et al. High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose reduction study. *Journal of the neurological sciences*. 2004; 222(1-2):13–19.
71. Barkhof F, van Waesberghe JH, Filippi M, et al. T(1) hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain: a journal of neurology*. 2001; 124(Pt 7):1396–1402.

72. Barkhof F, Polman CH, Radue E-W, et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results. *Archives of neurology*. 2007; 64(9):1292–1298.
73. Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, et al. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 1999; 100(1-2):252–259.
74. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, et al. Natalizumab update: a story of benefit and risk. *Drug Discovery Today. Therapeutic Strategies*. 2009; 6(1):21–31.
75. Basile E, Gibbs E, Aziz T, et al. During 3 years treatment of primary progressive multiple sclerosis with glatiramer acetate, specific antibodies switch from IgG1 to IgG4. *Journal of neuroimmunology*. 2006; 177(1-2):161–166.
76. Bates D, Bartholome E. Treatment effect of natalizumab on relapse outcomes in multiple sclerosis patients despite ongoing MRI activity. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*. 2012; 83(1):55–60.
77. Baum K. Safety and tolerability of a «refrigeration-free» formulation of interferon beta-1b—results of a double-blind, multicentre, comparative study in patients with relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *The Journal of international medical research*. 2006; 34(1):1–12.
78. Beiske AG, Naess H, Aarseth JH, et al. Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007; 13(3):386–392.
79. Bell C, Graham J, Earnshaw S, et al. Cost effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *Journal of managed care pharmacy: JMC.P*. 2007; 13(3):245–261.
80. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006; 67(7):1242–1249.
81. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007; 370(9585):389–397.
82. Polman C, Kappos L, Freedman MS, et al. Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *Journal of neurology*. 2008; 255(4):480–487.
83. Bennet D, Luddier T, Shach J. The use of pharmacokinetic (PK) modeling and efficacy data to establish optimal dosing of natalizumab (Antegren™) [abstract]. *Mult Scler*. 2002; 8(suppl 1):s61, P13.
84. Bermel RA, Puh SR, Rudick RA, et al. Prediction of longitudinal brain atrophy in multiple sclerosis by gray matter magnetic resonance imaging T2 hypointensity. *Archives of neurology*. 2005; 62(9):1371–1376.
85. Bermel RA, Rudick RA, Hyde R, et al. 15-year follow-up study to identify early predictors of long-term response to intramuscular interferon beta-1a therapy in atients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 285:S119.
86. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(5):588–596.
87. Bertolotto A, Gilli F, Sala A, et al. Persistent neutralizing antibodies abolish the interferon beta bioavailability in MS patients. *Neurology*. 2003; 60(4):634–639.
88. Bivins A, Hou K, Ayesu N, et al. Clinical evaluation of natalizumab for formulary consideration. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2010; 10(8):1279–1287.
89. Martinelli BF, Rovaris M, Johnson KP, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(4):349–355.
90. Borg FAY, Isenberg DA. Syndromes and complications of interferon therapy. *Current opinion in rheumatology*. 2007; 19(1):61–66.
91. Bornstein MB, Miller AJ, Teitelbaum D, et al. Multiple sclerosis: trial of a synthetic polypeptide. *Annals of neurology*. 1982; 11(3):317–319.
92. Bornstein MB, Miller A, Slagle S. A pilot trial of cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317(7):408–414.
93. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 1991; 41(4):533–539.
94. Boyko AN. Clinical effects and tolerability of high-dose, high-frequency recombinant interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis: maximizing therapy through long-term adherence. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2010; 10(4):653–666.
95. Bozic C, Cristiano LM, Hyde R, et al. Utilisation and safety of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S315.
96. Bramanti P, Sessa E, Rifici C, et al. Enhanced spasticity in primary progressive MS patients treated with interferon beta-1b. *Neurology*. 1998; 51(6):1720–1723.
97. Brex PA, Molyneux PD, Smiddy P, et al. The effect of IFNbeta-1b on the evolution of enhancing lesions in secondary progressive MS. *Neurology*. 2001; 57(12):2185–2190.

98. Brochet B. [Long-term effects of glatiramer acetate in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008; 164(11):917-926.
99. Brown MG, Murray TJ, Sketris IS, et al. Cost-effectiveness of interferon beta-1b in slowing multiple sclerosis disability progression. First estimates. *International journal of technology assessment in health care*. 2000; 16(3):751-767.
100. Brown BA, Kantesaria PP, McDevitt LM. Fingolimod: A novel immunosuppressant for multiple sclerosis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2007; 41(10):1660-1668.
101. Cabrera-Gomez JA, Echazabal-Santana N, Porrero-Martin P, et al. Interferon alpha-2b recombinant improved the cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Revista de neurologia*. 2003; 37(3):214-220.
102. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. 2009; 72(23):1976-1983.
103. Cadavid D, Cheriyan J, Skurnick J, et al. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(12):1337-1343.
104. Cadavid D, Lee S, Lucas N, et al. Effect of natalizumab on ambulatory improvement in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S142
105. Cadavid D, Kim S, Peng B, et al. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(9):1113-1121.
106. Calabresi PA, Tranquill LR, Dambrosia JM, et al. Increases in soluble VCAM-1 correlate with a decrease in MRI lesions in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Annals of neurology*. 1997; 41(5):669-674.
107. Calabresi PA. Multiple sclerosis: Approaches to early diagnosis and new treatment options. *Advanced Studies in Medicine*. 2005; 5(7):368-375.
108. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007; 69(14):1391-1403.
109. Calabresi PA, Arnold D, Balcer L. Rationale and design for a study to evaluate the efficacy and safety of PEGylated interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2010; 257:S148-9, Abstract.
110. Calabresi P, Arnold D, Balcer L, et al. The ADVANCE phase 3 study of PEGylated interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: Rationale and design. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S319-S320.
111. Calabresi P, Arnold DL, Balcer L, et al. Rationale and design of the advance phase 3 study of pegylated interferon beta-1a (PEG-IFN BETA-1A) for relapsing multiple sclerosis (MS). *European Journal of Neurology*. 2011; 18:528.
112. Callegaro D, Kaimen-Maciel DR. Fabry's disease as a differential diagnosis of MS. *International MS Journal / MS Forum*. 2006; 13(1):27-30.
113. Cantillon M, Antonijevic I. Clinical relevance of anti-drug antibodies with interferon beta-1b therapy in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(suppl 1):s21-s27.
114. Carter NJ, Keating GM. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *Drugs*. 2010; 70(12):1545-1577.
115. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *American journal of ophthalmology* 2001; 132(4):463-471.
116. Galetta SL. The controlled high risk Avonex multiple sclerosis trial (CHAMPS Study). *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 2001; 21(4):292-295.
117. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Annals of neurology*. 2002; 51(4):481-490.
118. Chaudhuri A. Lessons for clinical trials from natalizumab in multiple sclerosis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006; 332(7538):416-419.
119. Cheriyan J, Kim S, Wolansky LJ, et al. Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2012; 69(1):82-88.
120. Clanet M, Radue EW, Kappos L, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2002; 59(10):1507-1517.
121. Clegg A, Bryant J. Immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Expert Opin.Pharmacother*. 2001; 2(4):623-639.
122. Clerico M, Faggiano F, Palace J, et al. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008; (2):CD005278.
123. Clerico M, Rivoiro C, Contessa G, et al. The therapy of multiple sclerosis with immune modulating or immunosuppressive drug. A critical evaluation based upon evidence based parameters and published systematic reviews. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008; 110(9):878-885.

114. Cocco E, Marchi P, Floris G, et al. Effect of dose and frequency of interferon beta-1a administration on clinical and magnetic resonance imaging parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Functional neurology*. 2006; 21(3):145–149.
115. Cohen JA. The C. Results of a double-blind extension support the positive phase III trial of copolymer-1 (Copaxone) in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 1996; 3 Suppl 5:89.
116. Cohen JA, Calabresi PA, Chakraborty S, et al. Avonex Combination Trial in relapsing-remitting MS: rationale, design and baseline data. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(3):370–382.
117. Cohen J, Pelletier J, Kappos L. Oral fingolimod (FTY720) versus interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a phase III study (TRANSFORMS). *Neurology*. 2009; 72:A254, Abstract.
118. Coles A. Alemtuzumab reverses pre-existing disability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients independent of relapse history. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S135.
119. Coles A. Trials of diminishing relapses for diminishing returns. *Lancet Neurol*. 2009; 8(10):870–871.
120. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology*. 2012; (0028-3878 (Linking)):
121. Collins W, Cohen J, O'Connor P, et al. Long term safety of oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: Integrated analyses of phase 2 and 3 studies. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S295.
122. Comabella M, Julia E, Tintoré M, et al. Induction of serum soluble tumor necrosis factor receptor II (sTNF-RII) and interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) by interferon beta-1b in patients with progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2008; 255(8):1136–1141.
123. Comi G, Filippi M. A multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment to study the effect of glatiramer acetate (copaxone) on disease activity as measured by cerebral magnetic resonance imaging in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. *Annals of neurology*. 1998; 44:507.
124. Comi G, Filippi M. The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on MRI-detected disease activity in patients with re-apsing-remitting multiple sclerosis: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. *Multiple.sclerosis*. 1999; 5 Suppl 1:S20.
125. Comi G, Filippi M, The-Copaxone-MRI-Study-Group. The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. *Neurology*. 1999; 52 Suppl 2:A289.
126. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001; 49(3):290–297.
127. Comi G. Shifting the paradigm toward earlier treatment of multiple sclerosis with interferon beta. *Clin Ther*. 2009; 31(6):1142–1157.
128. Comi G, O'Connor P, Montalban X, et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(2):197–207.
129. Cook SD, Quinliss JR, Jotkowitz A, et al. Serum IFN neutralizing antibodies and neopterin levels in a cross-section of MS patients. *Neurology*. 2001; 57(6):1080–1084.
130. Cookfair D, Fischer J, Rudick R. Quality of life in low-disability multiple sclerosis patients participating in a phase III trial of interferon β-1a for relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1996; 40(3):550.
131. Dalton CM, Miszkiele KA, Barker GJ, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2004; 251(4):407–413.
132. de Seze J, Hvan G, Labalette M, et al. Effect of glatiramer acetate (Copaxone) given orally in human patients: interleukin-10 production during a phase 1 trial. *Annals of neurology*. 2000; 47(5):686.
133. Del SF, Maratea D, Fadda V, et al. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(4):441–448.
134. Di Rezze S, Gupta S, Durastanti V, et al. An exploratory study on interferon beta dose effect in reducing size of enhancing lesions in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007; 13(3):343–347.
135. Doggrell SA. Is natalizumab a breakthrough in the treatment of multiple sclerosis? *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2003; 4(6):999–1001.
136. Dorsey ER, Thompson JP, Noyes K, et al. Quantifying the risks and benefits of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 68(18):1524–1528.
137. Dubois B, Leary SM, Nelissen I, et al. Serum gelatinase B/MMP-9 in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon-beta-1a. *Journal of neurology*. 2003; 250(9):1037–1043.

148. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon-beta 1b treatment for MS. *Neurology*. 2001; 57(8):1363–1370.
149. Durelli L. Is multiple sclerosis a disease that requires frequent beta interferon dosing? *Journal of neurology*. 2004; 251 Suppl 4:IV13–24.
150. Durelli L, Clerico M. The importance of maintaining effective therapy in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2005; 252 Suppl 3:iii38–iii43.
151. Durelli L, Barbero P, Clerico M. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 67(12):2264; author reply 2264–2265.
152. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology*. 1999; 53(4):679–686.
153. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A, et al. Long-term follow-up of the original interferon-beta1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther*. 2009; 31(8):1724–1736.
154. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*. 2010; 81(8):907–912.
155. Ebers GC, Cook S, Cutter G, et al. Cause of death in multiple sclerosis patients from the 21-year long-term follow-up study. *European Journal of Neurology*. 2011; 18:60.
156. Edwards S, Zvartau M, Clarke H, et al. Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998; 64(6):736–741.
157. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998; 352(9139):1491–1497.
158. Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, et al. Effect of interferon-beta1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Study Group on Interferon beta1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1999; 46(6):850–859.
159. Molyneux PD, Kappos L, Polman C, et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*. 2000; 123 ( Pt 11):2256–2263.
160. Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, et al. Interferon-beta1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology*. 2001; 57(10):1870–1875.
161. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology*. 2001; 57(11):1969–1975.
162. Molyneux PD, Barker GJ, Barkhof F, et al. Clinical-MRI correlations in a European trial of interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology*. 2001; 57(12):2191–2197.
163. Inglese M, van Waesberghe JHTM, Rovaris M, et al. The effect of interferon beta-1b on quantities derived from MT MRI in secondary progressive MS. *Neurology*. 2003; 60(5):853–860.
164. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006; 113(5):283–287.
165. Comi G, Filippi M, Barkhof F. The effects of interferon  $\beta$ -1a (Rebif) in patients with acute neurological syndromes suggestive of multiple sclerosis: a multi-centre, randomised, double blind, placebo controlled study. *Multiple Sclerosis*. 1999; 5(S9).
166. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001; 357(9268):1576–1582.
167. Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Annals of neurology*. 2003; 53(6):718–724.
168. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9444):1489–1496.
169. Panitch H, Goodin D, Francis G, et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *Journal of the neurological sciences*. 2005; 239(1):67–74.
170. Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, et al. Comparative tolerance of IFN beta 1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. *Journal of neurology*. 2005; 252(1):8–13.
171. Cree BAC, Al-Sabbagh A, Bennett R, et al. Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients. *Archives of neurology*. 2005; 62(11):1681–1683.
172. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-

- dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. 2007; 29(9):2031–2048.
173. Traboulsec A, Al-Sabbagh A, Bennett R, et al. Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) study. *BMC neurology*. 2008; 8:11.
  174. Festa ED, Hankiewicz K, Kim S, et al. Serum levels of CXCL13 are elevated in active multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(11):1271–1279.
  175. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into „black holes“. *Neurology*. 2001; 57(4):731–733.
  176. Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2006; 5(3):213–220.
  177. Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, et al. Interferon beta-1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology*. 2011; 76(14):1222–1228.
  178. Fisher E, Rudick RA, Cutter G, et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(6):373–377.
  179. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002; 59(9):1412–1420.
  180. Fisher E, Nakamura K, Pace A, et al. Associations between grey matter atrophy and disability in a placebo-controlled trial of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S303.
  181. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001; 7(5):327–334.
  182. Flechter S, Vardi J, Pollak L, et al. Comparison of glatiramer acetate (Copaxone(registered trademark)) and interferon (beta)-1b (Betaferon(registered trademark)) in multiple sclerosis patients: An open-label 2-year follow-up. *Journal of the neurological sciences*. 2002; 197(1-2):51–55.
  183. Forbes RB, Leeds A, Waugh N, et al. Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999; 319(7224):1529–1533.
  184. Forbes RB, Swagler RJ. Utilisation and costs of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Flanders (Belgium). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999; 66(2):256–257.
  185. Ford C. Long-term experience with current disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006; 253(suppl 6):vi37–vi44.
  186. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, et al. Acute demyelinating optic neuritis. *Current opinion in ophthalmology*. 2002; 13(6):375–380.
  187. Fox R, Miller D, Phillips JT, et al. Clinical Efficacy of BG-12 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Data from the Phase 3 CONFIRM Study (S01.003). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):S01.003–S01.003.
  188. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2003; 26(11):815–827.
  189. Francis GS. Importance of benefit-to-risk assessment for disease-modifying drugs used to treat MS. *Journal of neurology*. 2004; 251 Suppl 5:v42–v49.
  190. Freedman MS, Francis GS, Sanders EACM, et al. Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(1):41–45.
  191. Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, et al. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. *Eur Neurol*. 2008; 60(1):1–11.
  192. Freedman M, Polman C, Edan G. The impact of neutralizing antibodies within 5 years of treatment with interferon beta-1b initiated at the first event suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009; 72:A197. Abstract.
  193. Frohman EM, Cutter G, Remington G, et al. A randomized, blinded, parallel-group, pilot trial of mycophenolate mofetil (CellCept) compared with interferon beta-1a (Avonex) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010; 3(1):15–28.
  194. Fusco C, Andreone V, Coppola G, et al. HLA-DRB1\*1501 and response to copolymer-1 therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2001; 57(11):1976–1979.

195. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: A systematic review. *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162(19):2161–2169.
196. Galetta SL, Markowitz C. US FDA-approved disease-modifying treatments for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. *CNS drugs*. 2005; 19(3):239–252.
197. Galetta S, Balcer LJ, Polman CH, et al. Low-contrast letter acuity and its association with EDSS, quality of life, and MRI measures in the AFFIRM trial. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S336.
198. Gani R, Giovannoni G, Bates D, et al. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *PharmacoEconomics*. 2008; 26(7):617–627.
199. Gata J, Garcia M, Navarro G. Interferon-B Decreases in vivo CD8 + T Cells Percentage in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology*. 1997; 244(S97):
200. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology*. 2000; 54(4):813–817.
201. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology*. 2000; 54(4):813–817.
202. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(4):420–424.
203. Giovannoni G, Barbarash O, Casset SF, et al. Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon (beta)-1a (Rebif(registered trademark) New Formulation) in a Phase IIIb study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results. *Multiple sclerosis*. 2009; 15:219–228.
204. Gold R, Jawad A, Miller DH, et al. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *Journal of neuroimmunology*. 2007; 187(1-2):156–158.
205. Gold R, Heidenreich F, Rieckmann P, et al. Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: First results of a phase IV, multicentre, open-label, randomised study of subcutaneous interferon beta-1a, 44 mcg three times weekly, in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S308.
206. Gold R, Kappos L, Fox R, et al. Natalizumab treatment interruption: RESTORE study baseline data. *Journal of neurology*. 2011; 258:S257.
207. Goodin DS. Survey of multiple sclerosis in northern California. Northern California MS Study Group. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999; 5(2):78–88.
208. Goodin DS. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 67(7):1313–1314.
209. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008; 71(10):766–773.
210. Goodin D, O'Connor P, Hartung HP. Neutralizing antibodies during treatment with interferon beta-1b in 1745 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2009; 72:A317. Abstract.
211. Goodin DS, Ebers G, Cutter G, et al. Long term follow-up 20 years after the pivotal interferon beta-1b multiple sclerosis trial. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 285:S118–S119.
212. Goodin DS, Reder AT, Ebers G, et al. Mortality outcomes for interferon beta-1b versus placebo 21 years following randomization. *Annals of neurology*. 2011; 70:S66.
213. Goodin DS, Jones J, Li D, et al. Establishing long-term efficacy in chronic disease: use of recursive partitioning and propensity score adjustment to estimate outcome in MS. *PLoS One*. 2011; 6(11):e24444.
214. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008; 71(10):766–773.
215. Goodin DS, Traboulsee A, Knappertz V, et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon beta-1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg, Psychiatry*. 2012; 83(3):282–287.
216. Graber J, Zhan M, Ford D, et al. Interferon-beta-1a induces increases in vascular cell adhesion molecule: implications for its mode of action in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2005; 161(1-2):169–176.
217. Graber JJ, Ford D, Zhan M, et al. Cytokine changes during interferon beta therapy in multiple sclerosis: correlations with interferon dose and MRI response. *Journal of neuroimmunology*. 2007; 185(1-2):168–174.
218. Greenstein JL. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) for MS. *Neurology*. 1999; 52:897–898.
219. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, et al. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 1999; 53(1):57–61.
220. Hartung H-P, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *Journal of neurology*. 2004; 251 Suppl 5:v12–v29.

221. Hartung HP. Early treatment and dose optimisation BENEFIT and BEYOND. *Journal of neurology*. 2005; 252 Suppl 3:iii44–iii50.
222. Hartung HP, Coyle PK, Rudick RA, et al. SURPASS study will evaluate the benefits associated with switching MS therapy. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:492.
223. Hartung HP, Cree B, De Seze J, et al. Effects of a 24-week natalizumab treatment interruption on various immune parameters and multiple sclerosis (MS) disease activity: The restore study. *European Journal of Neurology*. 2011; 18:265.
224. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(8):965–976.
225. Havrdova E, Coles A, Cohen J, et al. Alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: CARE-MS I baseline demographics and disease characteristics. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S151.
226. Herbert J, Wynn D. Alemtuzumab's efficacy in the CAMMS223 trial as assessed with the Multiple Sclerosis Severity Score. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S140–S141.
227. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer EE 3rd, et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(4):409–419.
228. Hollis K, Calingaert B, Price M, et al. Tysabri TOUCH prescriber program risk management program (RiskMAP) surveys. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*. 2010; 19:S59–S60.
229. Horga A, Castillo J, Rio J, et al. Effectiveness and safety of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Report of three-year experience in a multiple sclerosis centre, Catalonia. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10) S294.
230. Hotermans C, Subramanyam M, Pace A, et al. Natalizumab efficacy is unaffected by baseline anti-JCV antibody status. *Journal of neurology*. 2011; 258:S255.
231. Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2007; 3(2):259–268.
232. Hyde R, Bozic C, Becher G, et al. Utilization and safety of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis in the post-marketing setting. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 285:S110.
233. Hyde R, Kim R, Bozic C, et al. Safety and utilisation update for natalizumab in patients with relapsing MS, including recent results from touch(trademark) and TYGRIS. *Journal of neurology*. 2009; 256:S49.
234. Barbero P, Bergh M, Versino E, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial II): analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(1):72–76.
235. Iskedjan M, Walker JH, Gray F, et al. Economic evaluation of Avonex (interferon beta-1a) in patients following a single demyelinating event. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(5):542–551.
236. Jaber A, Dribergson R, Giovannoni G, et al. The Rebif new formulation story: it's not trials and error. *Drugs in R&D*. 2007; 8(6):335–348.
237. Jacobs L, Cookfair D, Rudick R. Results of a phase III trial of intramuscular recombinant  $\beta$  interferon as treatment for multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1994; 36(2):259.
238. Jansson A, Ernérudh J, Kvarnström M, et al. Elispot assay detection of cytokine secretion in multiple sclerosis patients treated with interferon beta1a or glatiramer acetate compared with untreated patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(5):440–445.
239. Jeffery D, You X, Cha C. Association between MRI changes and disability progression in a pivotal study of natalizumab in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S137.
240. Johnson KP, Knopler R, Greenstein JL. Recombinant human  $\beta$  interferon treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study results. *Neurology*. 1990; 40(suppl 1):261.
241. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995; 45(7):1268–1276.
242. Johnson KP. Management of relapsing/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone). *Multiple Sclerosis*. 1996; 1(6):325–326.
243. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998; 50(3):701–708.
244. Kappos L. Effect of drugs in secondary disease progression in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004; 10 Suppl 1:S46–54; discussion S54–55.
245. Kappos L, Weinstenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004; 63(10):1779–1787.
246. Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 355(11):1124–1140.



247. Kappos L, Radue EW, O'Connor PW, et al. Majority of patients with relapsing multiple sclerosis receiving oral fingolimod (ftY720, a sphingosine-1-Phosphate receptor modulator) remain free from any inflammatory activity: Results of a 4-yr, Phase II extension. *Journal of neurology*. 2009; 256:S9.
248. Kappos L, Calabresi P, O'Connor P, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase II randomised placebo controlled multicentre trial. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S33–S34.
249. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011; 378(9805):1779–1787.
250. Kappos L, Radue E, De Vera A, et al. Fingolimod reduces the brain volume loss in relapsing-remitting multiple sclerosis irrespective of baseline inflammatory activity: Results from FREEDOMS phase III study. *Journal of neurology*. 2011; 258:S47.
251. Kappos L, Radue E W, O'Connor P, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Results from the Extension of the Phase III FREEDOMS Study (S41.004). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):S41.004–S41.004.
252. Khan OA, Xia Q, Bever CT Jr, et al. Interferon beta-1b serum levels in multiple sclerosis patients following subcutaneous administration. *Neurology*. 1996; 46(6):1639–1643.
253. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001; 7(6):349–353.
254. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2001; 8(2):141–148.
255. Kieseier BC, Wiendl H, Hemmer B, et al. Treatment and treatment trials in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2007; 20(3):286–293.
256. Kilinc M, Saatci-Cekirge I, Karabudak R. Serial analysis of soluble intercellular adhesion molecule-1 level in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during IFN-beta1b treatment. *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2003; 23(3):127–133.
257. Killestein J, Polman CH. Current trials in multiple sclerosis: established evidence and future hopes. *Current opinion in neurology*. 2005; 18(3):253–260.
258. Kivisäkk P, Coteleur AC, Lee JC, et al. Interferon-beta 1a does not reduce expression of CCR5 and CXCR3 on circulating T cells. *Journal of neuroimmunology*. 2003; 141(1-2):150–154.
259. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2005; 353(4):369–374.
260. Kobelt G, Jönsson L, Fredrikson S. Cost-utility of interferon beta1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2003; 4(1):50–59.
261. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(5):679–690.
262. Koch MW, Mostert JP, de Vries JJ, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2007; 68(14):1163; author reply 1163–1164.
263. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Danish Multiple Sclerosis Group. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(3):172–175.
264. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 66(7):1056–1060.
265. Korczyn AD, Nisipeanu P. Safety profile of copolymer 1: analysis of cumulative experience in the United States and Israel. *J Neurol*. 1996; 243(4 Suppl 1):S23–S26.
266. Kott E, Kessler A, Biran S. Optic Neuritis in Multiple Sclerosis Patients Treated with Copaxone. *Journal of Neurology*. 1997; 244:S23–S24.
267. Kraus J, Brochet B, Zettl UK, et al. RealLife Study: A European multicentre study investigating benefits and risks of Natalizumab in real life. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S314–S315.
268. Lam S, Wang S, Gottesman M. Interferon-beta1b for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin.Drug Metab Toxicol*. 2008; 4(8):1111–1117.
269. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *The New England journal of medicine*. 2005; 353(4):375–381.

270. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003; 60(1):44–51.
271. Leary SM, Thompson AJ. Primary progressive multiple sclerosis: current and future treatment options. *CNS drugs*. 2005; 19(5):369–376.
272. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgraduate medical journal*. 2005; 81(955):302–308.
273. Lepen C, Coyle P, Vollmer T, et al. Long-Term Cost Effectiveness of Interferon-beta-1a in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Econometric Model. *Clinical drug investigation*. 2003; 23(9):571–581.
274. Lin X, Tench CR, Turner B, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003; 74(8):1090–1094.
275. Lindsey JW, Scott FF, Lynch SG, et al. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2012; 1(2):81–86.
276. Liu C, Blumhardt LD. Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. An analysis by area under disability/time curves. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *J Neurol Sci*. 2000; 181(1-2):33–37.
277. Ljapcev R, Gogovska L, Tanovska M. Interferon  $\beta$ -1a in the treatment of relapsing/remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997; 150(S321).
278. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *Journal of neurology*. 2005; 252 Suppl 3:iii3–iii9.
279. Macdonald JK, McDonald JWD. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006; (3):CD006097.
280. Major E, Yousry T, Clifford DB, Dr. Yousry and colleagues reply [5]. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(22):2388–9.
281. Manfredonia F, Pasquali L, Dardano A, et al. Review of the clinical evidence for interferon beta 1a (Rebif) in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008; 4(2):321–336.
282. Manova MG, Kostadinova II. Adverse drug reactions after 24-month treatment with two-dosage regimens of betaferon in patients with multiple sclerosis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2009; 51(3):31–36.
283. La ML, Milanese C, D'Amico R. Meta-analysis of clinical trials with copolymer 1 in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2000; 43(4):189–193.
284. La ML, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (5):CD004678.
285. Mareckova H, Havrdova E, Krasulova E, et al. Natalizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis: first experience. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1110:465–473.
286. Martinez-Ferez JM, Flores-Moreno S. Efficacy and safety of immuno-regulatory drugs, interferons beta and glatiramer in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Value in Health*. 2011; 14(7):A318.
287. McCormack PL, Scott LJ. Interferon-beta-1b: a review of its use in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *CNS drugs*. 2004; 18(8):521–546.
288. McCormack PL, Scott LJ. Spotlight on interferon-beta-1b in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2004; 18(5):343–347.
289. McKeage K, Wagstaff AJ. Subcutaneous interferon-beta-1a: new formulation. *CNS drugs*. 2007; 21(10):871–876.
290. Melo A, Rodrigues B, Bar-Or A. Beta interferons in clinically isolated syndromes: a meta-analysis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2008; 66(1):8–10.
291. Mercier F, Schmidt H, Kappos L. Using the negative binomial model to assess the distribution of MRI responses to treatment: Modelling results from a phase II study of oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S221.
292. Miller DM, Rudick RA, Baier M, et al. Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(1):1–5.
293. Miller DH, Leary SM, Thompson AJ. Overview of London trial of intramuscular interferon-beta 1a in primary-progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004; 10 Suppl 1:S56–57.
294. Miller DM, Cohen JA, Kooijmans M, et al. Change in clinician-assessed measures of multiple sclerosis and subject-reported quality of life: results from the IMPACT study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(2):180–186.

295. Miller D, Fox R, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 on Magnetic Resonance Imaging (MRI) Endpoints in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Data From the Phase 3 CONFIRM Study (S11.001). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):S11.001–S11.001.
296. Mix E, Stefan K, Höppner J, et al. Lymphocyte subpopulations, oxidative burst and apoptosis in peripheral blood cells of patients with multiple sclerosis: effect of interferon beta. *Autoimmunity*. 2003; 36(5):291–305.
297. Montalban X. The pros and cons of early treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2004; 251 Suppl 4:IV30–34.
298. Montalban X, O'Connor P, Antel J. Oral fingolimod (FTY720) shows sustained low rates of clinical and MRI disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: four-year results from a phase II extension. *Neurology*. 2009; 72:A313, Abstract.
299. Montalban X, Comi G, O'Connor P, et al. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(11):1341–1350.
300. Montalban X, O'Connor P, Izquierdo G, et al. Long-term fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: 5-year results from an extension of a phase II, multicentre study show a sustained low level of disease activity. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(10 suppl):442.
301. Morrow SA, Jurgensen S, Forrestal F, et al. Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *Journal of neurology*. 2011; 258(9):1603–1608.
302. Moses J, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(9):2679–2690.
303. Motamed MR, Najimi N, Fereshtehnejad S-M. The effect of interferon-beta1a on relapses and progression of disability in patients with clinically isolated syndromes (CIS) suggestive of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007; 109(4):344–349.
304. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1995; 1(2):118–135.
305. Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD004678.
306. Munschauer F, Giovannoni G, O'Connor PW, et al. Natalizumab improves disability on the multiple sclerosis functional composite in a randomised, double-blind, placebo-controlled study of patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S124–S125.
307. Nafissi S, Azimi A, mini-Harandi A, et al. Comparing efficacy and side effects of a weekly intramuscular biogeneric/biosimilar interferon beta-1a with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis: A double blind randomized clinical trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; (0303-8467 (Linking)).
308. Namaka M, Leong C, Prout M, et al. Emerging therapies for the management of multiple sclerosis. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2010; 2:307–319.
309. Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; 63(10):1788–1795.
310. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis. *Value in Health*. 2009; 12(7):A365–A366.
311. Nikfar S, Abdollahi M, Rahimi R. Efficacy and tolerability of interferon beta in all type of multiple sclerosis. *Value in Health*. 2010; 13(7):A388.
312. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A systematic review on the efficacy of interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis; comparison of different formulations. *International Journal of Pharmacology*. 2010; 6(5):638–644.
313. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Archives of Medical Science*. 2010; 6(2):236–244.
314. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-(beta) in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clinical therapeutics*. 2010; 32(11):1871–1888.
315. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther*. 2010; 32(11):1871–1888.
316. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004; 75(5):706–710.
317. Nortvedt MW, Riise T. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(1):63–72.
318. Noseworthy JH, Kirkpatrick P. Natalizumab. *Nature reviews. Drug discovery*. 2005; 4(2):101–102.
319. Nuijten MJC, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2002; 5(1):44–54.

320. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology*. 2004; 62(11):2038–2043.
321. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. The safety and tolerability of natalizumab: results from the safety-extension study in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; (66 (Suppl 2)):A34.
322. O'Connor P, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: Two-year results of a phase II extension study. *Neurology*. 2009; 72(1):73–79.
323. O'Connor PW, Goodman AD, Kappos L, et al. Updated efficacy and safety of natalizumab in patients who participated in the STRATA study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S162.
324. O'Connor P. The effects of intramuscular interferon beta-1a in patients at high risk for development of multiple sclerosis: a post hoc analysis of data from CHAMPS. *Clinical therapeutics*. 2003; 25(11):2865–2874.
325. O'Connor P. Natalizumab and the role of alpha 4-integrin antagonism in the treatment of multiple sclerosis. *Expert opinion on biological therapy*. 2007; 7(1):123–136.
326. Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J Neurol Sci*. 2011; 302(1-2):96–105.
327. Onesti E, Bagnato F, Tomassini V, et al. Interferon beta treatment of MS in the daily clinical setting: a 3-year post-marketing study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2003; 24(5):340–345.
328. O'Rourke K, Walsh C, Hutchinson M. Outcome of beta-interferon treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *Journal of neurology*. 2007; 254(11):1547–1554.
329. Outteryck O, Ongagna JC, Zephir H, et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. *J Neurol*. 2010; 257(2):207–211.
330. Ozakbas S, Idiman E, Kovanlikaya I. Comparison of interferon  $\beta$ -1a and interferon  $\beta$ -1b in relapsing remitting multiple sclerosis: MRI activity and clinical results. *Multiple Sclerosis*. 1998; 4(377).
331. Pachner AR, Cadavid D, Wolansky L, et al. Effect of anti-IFN $\beta$  antibodies on MRI lesions of MS patients in the BECOME study. *Neurology*. 2009; 73(18):1485–1492.
332. Pakdaman H, Fallah A, Sahraian MA, et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a. *Neuropediatrics*. 2006; 37(4):257–260.
333. Pakdaman H, Sahraian MA, Fallah A, et al. Effect of early interferon beta-1a therapy on conversion to multiple sclerosis in Iranian patients with a first demyelinating event. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007; 115(6):429–431.
334. Pakdaman H. Efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a in treatment of early onset multiple sclerosis: A 4-year doubleblind study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):1273.
335. Panitsh H, Katz E, Johnson K. Effects of  $\beta$  interferon treatment on viral infections and relapses of multiple sclerosis. *Neurology*. 1994; 44(suppl 2):A358.
336. Panzara MA, Bozic C, Belcher G, et al. Natalizumab utilisation and safety in patients with relapsing multiple sclerosis in the post-marketing setting. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S132–S133.
337. Paolillo A, Buzzi MG, Giugni E, et al. The effect of Bacille Calmette-Guérin on the evolution of new enhancing lesions to hypointense T1 lesions in relapsing remitting MS. *Journal of neurology*. 2003; 250(2):247–248.
338. Patti F, L'Episcopo MR, Cataldi ML, et al. Natural interferon-beta treatment of relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis patients. A two-year study. *Acta neurologica Scandinavica*. 1999; 100(5):283–289.
339. Phillips JT, Fox R, Miller D, et al. Safety and Tolerability of BG-12 in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Analyses From the CONFIRM Study (S41.005). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):S41.005–S41.005.
340. Patti F, Amato M, Bastianello S, et al. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2010; 16:68–77.
341. Pittock SJ. Uncertain BENEFIT of early interferon beta-1b treatment. *Lancet Neurol*. 2009; 8:970–971.
342. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology*. 1996; 47(6):1463–1468.
343. Pöhlmann W, Erasmus L-P, Feneberg W, et al. The effect of glatiramer acetate treatment on pre-existing headaches in patients with MS. *Neurology*. 2006; 66(2):275–277.
344. Polman C, Kappos L, White R, et al. Neutralizing antibodies during treatment of secondary progressive MS with interferon beta-1b. *Neurology*. 2003; 60(1):37–43.
345. Polman CH, Kappos L, Dahlke F, et al. Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies. *Neurology*. 2006; 64(6):996–1000.
346. Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva I, et al. Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon-beta-1a: a short term study in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1996; 61(3):251–258.

347. Glatiramer: No place in multiple sclerosis. *Prescrire International*. 2004; 13(69):10–12.
348. Multiple sclerosis: Interferon beta for some serious forms. *Prescrire International*. 2007; 16(92):250–257.
349. Natalizumab. Multiple sclerosis: Risky market approval. *Prescrire International*. 2008; 17(93):7–10.
350. Glatiramer. *Prescrire International*. 2009; 18(104):252.
351. O'Connor P. Interferon- $\beta$ 1a reduced relapses at 2 years in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Evidence Based Medicine*. 1999; 4(3):74–75.
352. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56(12):1628–1636.
353. Oger J, Francis G, Chang P. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study. *Journal of the neurological sciences*. 2005; 237(1-2):45–52.
354. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006; 67(6):944–953.
355. Zhao Y, Traboulsee A, Petkau AJ, et al. Regression of new gadolinium enhancing lesion activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2008; 70(13 Pt 2):1092–1097.
356. Wolinsky JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2003; 206(2):145–152.
357. Wolinsky JS. The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004; 10 Suppl 1:S65–71; discussion S71–72.
358. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(1):64–71.
359. Pucci E, Giuliani G, Solari A, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (10):CD007621.
360. Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R. Risk-benefit analysis of therapy in multiple sclerosis. *Value in Health*. 2011; 14(7):A317–A318.
361. Qizilbash N, Mendez I, Sanchez de la RR. Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2012; 34(1):159–176.
362. Ramtahal J, Boggild M, Constantinescu C, et al. A pilot RCT of Mitoxantrone/Glatiramer Acetate vs Interferon beta-1a in patients with high risk RRMS. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S284–S295.
363. Peninsula Technology Assessment (PenTAG). The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen.
364. Reder AT, Ebers G, Cutter G, et al. Survival analysis 21 years after the initiation of the pivotal interferon beta-1b trial in patients with RRMS. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S318–S319.
365. Rice GP, Incorvaia B, Munari LM, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis - The Cochrane Library - Rice - Wiley Online Library. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002002/abstract> (21.5.2012).
366. Rieckmann P, O'Connor P, Francis GS, et al. Haematological effects of interferon-beta-1a (Rebif) therapy in multiple sclerosis. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2004; 27(10):745–756.
367. Rieckmann P, Kruse N, Nagelkerken L, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule (VCAM) is associated with treatment effects of interferon beta-1b in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2005; 252(5):526–533.
368. Rieckmann P, Heidenreich F, Sailer M, et al. Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012; 5(1):3–12.
369. Rothuizen LE, Buclin T, Spertini F, et al. Influence of interferon beta-1a dose frequency on PBMC cytokine secretion and biological effect markers. *Journal of neuroimmunology*. 1999; 99(1):131–141.
370. Rovaris M, Comi G, Wolinsky JS, et al. The effect of glatiramer acetate on brain volume changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JNS*. 2001; 187:
371. Rovaris M, Comi G, Ladkani D, et al. Short-term correlations between clinical and MRI imaging findings in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24(1):75–81.
372. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double blind, placebo controlled, MRI-monitored trial. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(4):502–508.
373. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*. 1998; 50(5):1266–1272.
374. Rudick RA. Biologic impact of interferon antibodies, and complexities in assessing their clinical significance. *Neurology*. 2003; 61(9 Suppl 5):S31–34.
375. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert review of neurotherapeutics*. 2004; 4(4):571–580.

376. Rudick RA, Lee J C, Simon J, et al. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *Annals of neurology*. 2004; 56(4):548–555.
377. Rudick RA, Cutter GR, Baier M, et al. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(6):626–634.
378. Rudick RA, Lee JC, Cutter GR, et al. Disability progression in a clinical trial of relapsing-remitting multiple sclerosis: eight-year follow-up. *Arch Neurol*. 2010; 67(11):1329–1335.
379. Russo FB. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*. 2003; 60(4):729–730; author reply 729–730.
380. Russo P, Paolillo A, Caprino L, et al. Effectiveness of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian cohort study. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2004; 10(4):511–518.
381. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: results of a 6-month, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(10 suppl):418.
382. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;
383. Salama HH, bu-Hashm EM, El-Bakry MA, et al. Twelve-month comparative study of the impacts of IFN $\beta$ -1a (Avonex), IFN $\beta$ -1b (Betaseron) and Glatiramer acetate (Copaxone) on the clinical, MRI and immunological responses in relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. *Neurosciences*. 2003; 8:93–94.
384. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 65(6):802–806.
385. Sandberg-Wollheim M, Kormann G, Bischof D, et al. Risk of malignancy in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: Analysis of data from the clinical trial and postmarketing surveillance settings. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:30.
386. Schiffer RB, Johnson KP, Brooks BR, et al. Copolymer-1 reduces the relapse rate and positively influences disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multi-center double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Neurology*. 1995; 2:103.
387. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Cole B, et al. The quality-of-life effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis: An extended Q-TWiST analysis. *Archives of neurology*. 1997; 54(12):1475–1480.
388. Scott T, Foulds P, You X. Effects of intramuscular interferon beta-1a on functional status score components of the Expanded Disability Status Scale (EDSS): Results from the MSCRG study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S69–S70.
389. Selmał K, Członkowska A, Drozdowski W, et al. Efficacy and safety of natalizumab re-dosing and treatment in patients from Poland. *Journal of neurology*. 2011; 258:S256–S257.
390. Shapiro S, Galboiz Y, Lahat N, et al. The «immunological-synapse» at its APC side in relapsing and secondary-progressive multiple sclerosis: modulation by interferon-beta. *Journal of neuroimmunology*. 2003; 144(1-2):116–124.
391. Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA, et al. A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology*. 1999; 52(5):1072–1074.
392. Siddiqui MAA, Wellington K. Intramuscular interferon-beta-1a: in patients at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *CNS drugs*. 2005; 19(1):55–61; discussion 63–64.
393. Singer B, Jeffery D, Kirzinger S, et al. The Rebif new formulation versus Betaseron tolerability study: Twelve week comparative phase findings. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 285:S204.
394. Soilu-Hänninen M, Koskinen JO, Laaksonen M, et al. High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 65(1):153–155.
395. Soon D, Altmann DR, Fernando KTM, et al. A study of subtle blood brain barrier disruption in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2007; 254(3):306–314.
396. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 2003; 362(9391):1184–1191.
397. Sorensen TL. Targeting the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in the central nervous system: potential therapy for inflammatory demyelinating disease? *Current neurovascular research*. 2004; 1(2):183–190.
398. Sorensen PS, Vollmer T, Arnold D, et al. Benefit-to-risk ratio comparison of oral laquinimod and interferon beta-1a im in relapsing-remitting multiple sclerosis: Study design of the 2-year phase III BRAVOnull trial. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S119–S120.
399. Sormani MP, Bruzzi P, Comi G, et al. MRI metrics as surrogate markers for clinical relapse rate in relapsing-remitting MS patients. *Neurology*. 2002; 58(3):417–421.
400. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, et al. The distribution of magnetic resonance imaging response to interferon-beta-1b in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2005; 252(12):1455–1458.

401. Sormani MP, Bruzzi P, Comi G, et al. The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(4):447-449.
402. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis: A meta-analytic approach. *Neurology*. 2010; 75(4):302-309.
403. Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology*. 2001; 56(11):1505-1513.
404. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56(11):1496-1504.
405. Patten SB, Metz LM. Interferon beta1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial *Neurology*. 2002; 59(5):744-746.
406. Strupp M. Ongoing treatment trials for multiple sclerosis, stroke, and mitochondrial disorders. *Neurology*. 2006; 253(11):1520.
407. Stuart WH, Cohan S, Richert JR, et al. Selecting a disease-modifying agent as platform therapy in the long-term management of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63(11 Suppl 5):S19-27.
408. Stuart WH. Combination therapy for the treatment of multiple sclerosis: challenges and opportunities. *Current medical research and opinion*. 2007; 23(6):1199-1208.
409. Stuve O, Cravens PD, Frohman EM, et al. Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology*. 2009; 72(5):396-401.
410. Tang D, Pohlmann H, Pinheiro J, et al. Analyses of relapse data from a 6-month, placebo-controlled phase II study of oral fingolimod (FTY720) in patients with relapsing multiple sclerosis: Robust effects seen with different analysis methods. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S131-S132.
411. Tenser RB. Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(22):2387-2389; author reply 2387-2389.
412. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 359(17):1786-1801.
413. Toprak MK, Cakir B, Ulu EM, et al. The effects of interferon beta-1a on proton MR spectroscopic imaging in patients with multiple sclerosis, a controlled study, preliminary results. *Int J Neurosci*. 2008; 118(12):1645-1658.
414. Traboulsee A, Al-Sabbagh A, Bennett R, et al. Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (EVidence of Interferon Dose response: European North American Comparative Efficacy) study. *BMC Neurol*. 2008; 8(1471-2377 (Linking)):11.
415. Traboulsee A, Uitdehaag BMJ, Kappos L, et al. Measures of treatment adherence as prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S165-S166.
416. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Post-marketing of disease modifying drugs in multiple sclerosis: an exploratory analysis of gender effect in interferon beta treatment. *J Neurol Sci*. 2009; 286(1-2):109-113.
417. Twiss J, Doward LC, McKenna SP, et al. Interpreting scores on multiple sclerosis-specific patient reported outcome measures (the PRIMUS and U-FIS). *Health and quality of life outcomes*. 2010; 8:117.
418. Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P. Associations between annualized relapse rate and long-term exposure to subcutaneous interferon beta-1a in the Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis (PRISMS) long-term follow-up. *Journal of Neurology*. 2010; 257:S148. Abstract.
419. Vartanian T. An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. 2003; 25(1):105-118.
420. Vartanian T, Sölberg Sørensen P, Rice G. Impact of neutralizing antibodies on the clinical efficacy of interferon beta in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2004; 251 Suppl 2:125-30.
421. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, et al. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesion activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology*. 2008; 70(13 Pt 2):1150-1151.
422. Vermersch P, Zépher H. [Immunosuppression with monoclonal antibodies in multiple sclerosis]. *Revue neurologique*. 2007; 163(6-7):682-687.
423. Vickrey BG, Edmonds ZV, Shatin D, et al. General neurologist and subspecialist care for multiple sclerosis: patients' perceptions. *Neurology*. 1999; 53(6):1190-1197.
424. Vollmer TL, Phillips JT, Goodman AD, et al. An open-label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren) in combination with interferon-beta (Avonex) in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004; 10(5):511-520.
425. von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *The New England journal of medicine*. 2003; 348(1):68-72.



426. Wagstaff AJ, Coe KL. Recombinant interferon-beta-1a: a review of its therapeutic efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 1998; 10(6):471-484.
427. Waubant E, Goodkin D, Bostrom A, et al. IFNbeta lowers MMP-9/TIMP-1 ratio, which predicts new enhancing lesions in patients with SPMS. *Neurology*. 2003; 60(1):52-57.
428. Weder C, Baltaris GM, Wyler KA, et al. Clinical and immune responses correlate in glatiramer acetate therapy of multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005; 12(11):869-878.
429. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol*. 1999; 56(3):319-324.
430. Whitaker JN, Kachelhofer RD, Bradley EL, et al. Urinary myelin basic protein-like material as a correlate of the progression of multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1995; 38(4):625-632.
431. Wienci H, Kappos L, Trojano M, et al. Long-term safety and impact of natalizumab on disease activity and disability progression in patients with relapsing-remitting MS in clinical practice: TYSABRI(registered trademark) Observational Program (IOP). *Journal of neurology*. 2010; 257:S22.
432. Wingerchuk D. Efficacy of alemtuzumab in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis patients in the CAMMS223 trial. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S141.
433. Wolinsky JS, Narayana PA. MRI-clinical correlates in a cross-sectional analysis of the open-label extension of the US pivotal trial of glatiramer acetate (GA) in relapsing multiple sclerosis (MS). *Multiple sclerosis*. 1999; 5:S103.
434. Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. *Multiple Sclerosis*. 2001; 7(1):33-41.
435. Wolinsky JS, Narayana PA. Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis: window into the diseased brain. *Current opinion in neurology*. 2002; 15(3):247-251.
436. Wolinsky J, Pardo L, Stark Y. Toward an improved understanding of primary progressive MS. *ACTRIMS 2003 - Eight annual meeting of the Americas Committee for Research and treatment in Multiple Sclerosis, October 19, 2003*.
437. Wu X, Kuusisto H, Dastidar P, et al. Once-weekly 22microg subcutaneous IFN-beta-1a in secondary progressive MS: a 3-year follow-up study on brain MRI measurements and serum MMP-9 levels. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007; 116(1):43-48.
438. Wynn D. Disability progression-free efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients in the CAMMS223 trial. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S140.
439. Yaldizli O, Putzki N. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009; 2:115-128.
440. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(9):924-933.
441. Ziemssen T, Heffrian J, Apfel R, et al. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6:
442. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, et al. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2012; (0149-2918 (Linking)):



## 16. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline / Biomed Central (przez PubMed)	10
Tabela 2.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	12
Tabela 3.	Wyniki wyszukiwania w The Cochrane Library	15
Tabela 4.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką stwardnienia rozsianego	17
Tabela 5.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych wybranych agencji zrzeszonych w INAHIA	18
Tabela 6.	Słowa kluczowe zastosowane w celu wyszukania opracowań wtórnych i alertów dotyczących bezpieczeństwa	19
Tabela 7.	Charakterystyka badania AFFIRM	20
Tabela 8.	Charakterystyka badania SENTINEL	21
Tabela 9.	Charakterystyka badania Knobler 1993	23
Tabela 10.	Charakterystyka badania IMPROVE	24
Tabela 11.	Charakterystyka badania IFNB MS	25
Tabela 12.	Charakterystyka badania MSCRG	26
Tabela 13.	Charakterystyka badania PRISMS	28
Tabela 14.	Charakterystyka badania Wroe 2005	29
Tabela 15.	Charakterystyka badania Bornstein 1987	30
Tabela 16.	Charakterystyka badania Comi 2001	32
Tabela 17.	Charakterystyka badania Johnson 1995	33
Tabela 18.	Charakterystyka badania BEYOND	34
Tabela 19.	Charakterystyka badania Calabrese 2012	36
Tabela 20.	Charakterystyka badania REGARD	38
Tabela 21.	Charakterystyka badania FREEDOMS	40
Tabela 22.	Charakterystyka badania TRANSFORMS	41
Tabela 23.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutu SM	43
Tabela 24.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utwałonej progresji SM	43
Tabela 25.	Analiza wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utwałonej poprawy przebiegu SM wg EDSS	44
Tabela 26.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów progresji SM	45
Tabela 27.	Analiza w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI po 2 latach	46
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia	47
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia <sup>a</sup>	49
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zdarzeń kardiologicznych	50
Tabela 31.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutu SM	50
Tabela 32.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do utwałonej progresji SM	51
Tabela 33.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów progresji SM	51
Tabela 34.	Analiza w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI po 2 latach	52
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia	53

Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia <sup>a</sup> .....	54
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zdarzeń kardiologicznych.....	55
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe).....	56
Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	57
Tabela 40.	Definicje utwalonej progresji niepełnosprawności ocenianych w badaniach dotyczących porównania IFNB z PLC.....	59
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne).....	59
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane ciągłe).....	60
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach).....	61
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	61
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	62
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do zmiany objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI (dane ciągłe).....	63
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do jakości życia w podgrupie pacjentów o niskiej jakości życia (dane ciągłe).....	64
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do utraty z badania.....	64
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do śmiertelności.....	65
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem.....	66
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC do działań niepożądanych.....	66
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC odniesieniu do częstości rzutów choroby (dane ciągłe).....	74
Tabela 53.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	75
Tabela 54.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach).....	76
Tabela 55.	Definicje utwalonej progresji SM w badaniach Bornstein 1987 i Johnson 1995.....	77
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne).....	77
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmiany wyniku EDSS (dane ciągłe).....	79
Tabela 58.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach).....	79
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	80
Tabela 60.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	80
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI (dane ciągłe).....	81
Tabela 62.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do utraty z badania.....	81
Tabela 63.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem.....	82
Tabela 64.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych.....	83
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do rocznej częstości rzutów SM (dane ciągłe).....	88
Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	89
Tabela 67.	Definicje utwalonej progresji SM w badaniach BEYOND i REGARD.....	90

Tabela 68.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do przebiegu EDSS (dane dychotomiczne)	SM wg	91
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do progresji EDSS (dane ciągłe)	SM wg	91
Tabela 70.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne)		92
Tabela 71.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)		93
Tabela 72.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI (dane ciągłe)		94
Tabela 73.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do utraty z badania (dane dychotomiczne)		95
Tabela 74.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych (dane dychotomiczne)		96
Tabela 75.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do szczegółowych działań niepożądanych (dane dychotomiczne)		96
Tabela 76.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)		104
Tabela 77.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)		104
Tabela 78.	Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na prośbę EMA		105
Tabela 79.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rocznej częstości rzutów		106
Tabela 80.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutu SM <sup>a</sup>		108
Tabela 81.	Definicje progresji lub poprawy przebiegu choroby wg EDSS w badaniu FREEDOMS		109
Tabela 82.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane dychotomiczne)		109
Tabela 83.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane dychotomiczne)		109
Tabela 84.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane ciągłe)		109
Tabela 85.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utrwalonej przez 12 tyg. progresji (dane dychotomiczne)		110
Tabela 86.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji SM <sup>a</sup>		112
Tabela 87.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne)		112
Tabela 88.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)		113
Tabela 89.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI (dane ciągłe)		113
Tabela 90.	Analiza w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI		114
Tabela 91.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utraty z badania		114
Tabela 92.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zgonów		114
Tabela 93.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem		115
Tabela 94.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia raportowane przez ≥5% pacjentów po 24 mies.		116
Tabela 95.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych raportowanych po 24 mies. terapii		118
Tabela 96.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych i biochemicznych raportowanych po 24 mies.		120
Tabela 97.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do parametrów kardiologicznych raportowanych po 24 mies.		122

Tabela 98.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do wyników badań laboratoryjnych raportowanych w badaniu FREEDOMS (dane ciągłe).....	123
Tabela 99.	Definicja złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu TRANSFORMS (praca Khatri 2012) .....	124
Tabela 100.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną (praca Khatri 2012).....	124
Tabela 101.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu rzutów choroby (dane ciągłe).....	124
Tabela 102.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	125
Tabela 103.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do rocznej częstości rzutów choroby (analiza w podgrupach) .....	125
Tabela 104.	Wyniki analizy w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do ryzyka rzutu SM.....	125
Tabela 105.	Definicje progresji choroby wg EDSS raportowane w badaniu TRANSFORMS.....	126
Tabela 106.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do progresji niepełnosprawności raportowane w badaniu TRANSFORMS .....	126
Tabela 107.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przebiegu choroby raportowane w badaniu TRANSFORMS.....	126
Tabela 108.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne) .....	126
Tabela 109.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	126
Tabela 110.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	127
Tabela 111.	Analiza w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI .....	127
Tabela 112.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne).....	127
Tabela 113.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do jakości życia (dane ciągłe) .....	128
Tabela 114.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do utraty z badania .....	128
Tabela 115.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zgonów.....	128
Tabela 116.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem .....	128
Tabela 117.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia, raportowane przez $\geq 5\%$ pacjentów po 12 mies. ....	130
Tabela 118.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia .....	131
Tabela 119.	Wyniki testów laboratoryjnych raportowane w badaniu TRANSFORMS (dane dychotomiczne).....	132
Tabela 120.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do do wyników badań laboratoryjnych raportowanych w badaniu TRANSFORMS (dane ciągłe) .....	133
Tabela 121.	Charakterystyka badania GLANCE.....	162
Tabela 122.	Wyniki badania GLANCE dla porównania NAT + GA vs GA + PLC w odniesieniu skuteczności (dane dychotomiczne) .....	164
Tabela 123.	Wyniki badania GLANCE dla porównania NAT + GA vs GA + PLC w odniesieniu do skuteczności (dane ciągłe).....	165
Tabela 124.	Wyniki badania GLANCE dla porównania NAT + GA vs GA + PLC w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa (dane dychotomiczne) .....	165
Tabela 125.	Analiza punktów końcowych dotyczących rzutów choroby raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	168
Tabela 126.	Analiza punktów końcowych dotyczących przebiegu choroby wg EDSS raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	170
Tabela 127.	Analiza punktów końcowych dotyczących zmian w obrazach MRI raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	171



Tabela 128. Analiza punktów końcowych dotyczących utraty z badania .....	174
Tabela 129. Analiza punktów końcowych dotyczących działań niepożądanych .....	176
Tabela 130. Porównanie wartości wyjściowych w grupach kontrolnych .....	177
Tabela 131. Działania niepożądane raportowane w badaniach MS 201 i MS 231 .....	182
Tabela 132. Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa natalizumabu .....	182
Tabela 133. Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa fingolimodu .....	184
Tabela 134. Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa interferonów beta .....	184
Tabela 135. Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa octanu glatirameru .....	185
Tabela 136. Przyczyny wykluczenia badań z analizy .....	192
Tabela 137. Badania kliniczne w toku (wg ISRCTN) .....	205
Tabela 138. Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov) .....	206
Tabela 139. Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej Kurtzk'ego .....	211
Tabela 140. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad .....	212
Tabela 141. Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań .....	213
Tabela 142. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych .....	214
Tabela 143. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych .....	214

## 7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Roczna częstość rzutów ogółem dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 6–12 mies.	134
Wykres 2.	Roczna częstość rzutów ogółem dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.	134
Wykres 3.	Roczna częstość rzutów ogółem dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 6-36 mies.	135
Wykres 4.	Średnia liczba rzutów na pacjenta dla porównania IFNB vs PLC	135
Wykres 5.	Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-36 mies.	135
Wykres 6.	Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-6 mies.	136
Wykres 7.	Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 12 mies.	136
Wykres 8.	Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.	136
Wykres 9.	Pacjenci z $\geq 3$ rzutami dla porównania IFNB vs PLC	137
Wykres 10.	Utrwalona progresja SM wg EDSS dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24-36 mies.	137
Wykres 11.	Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS dla porównania IFNB vs PLC	137
Wykres 12.	Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd dla porównania IFNB vs PLC	138
Wykres 13.	Brak nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych w obrazie MRI dla porównania IFNB vs PLC	138
Wykres 14.	Liczba nowych i powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych dla porównania IFNB vs PLC	138
Wykres 15.	Utrata z badania ogółem dla porównania IFNB vs PLC	139
Wykres 16.	Utrata z badania z powodu AEs dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.	139
Wykres 17.	Utrata z badania z powodu AEs dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-24 mies.	139
Wykres 18.	Występowanie zgonów dla porównania IFNB vs PLC	140
Wykres 19.	AEs ogółem dla porównania IFNB vs PLC	140
Wykres 20.	Występowanie astenii dla porównania IFNB vs PLC	140
Wykres 21.	Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3–4 mies.	141
Wykres 22.	Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.	141
Wykres 23.	Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-24 mies.	141
Wykres 24.	Występowanie bólu mięśni dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.	142
Wykres 25.	Występowanie bólu mięśni dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-36 mies.	142
Wykres 26.	Występowanie bólu w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs PLC	142
Wykres 27.	Występowanie depresji dla porównania IFNB vs PLC	143
Wykres 28.	Występowanie dreszczy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.	143
Wykres 29.	Występowanie dreszczy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-24 mies.	143
Wykres 30.	Występowanie gorączki dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.	144
Wykres 31.	Występowanie gorączki dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-36 mies.	144
Wykres 32.	Występowanie limfopenii dla porównania IFNB vs PLC	144
Wykres 33.	Występowanie objawów grypopochodnych dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.	145
Wykres 34.	Występowanie objawów grypopochodnych dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-36 mies.	145
Wykres 35.	Występowanie podwyższonego poziomu ALT dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24-36 mies.	145
Wykres 36.	Występowanie podwyższonego poziomu ALT dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-36 mies.	146

Wykres 37. Występowanie reakcji skórnych w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-4 mies. ....	146
Wykres 38. Samobójstwa/próby samobójcze dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies. ....	146
Wykres 39. Samobójstwa/próby samobójcze dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24-36 mies. ....	147
Wykres 40. Występowanie stanu zapalnego w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs PLC ..... 147	147
Wykres 41. Występowanie zapalenia błony śluzowej nosa dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 3-24 mies. ....	147
Wykres 42. Występowanie zmęczenia dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies. ....	148
Wykres 43. Występowanie zmęczenia dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 4-24 mies. ....	148
Wykres 44. Pacjenci wolni od rzutów SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies. ....	148
Wykres 45. Pacjenci wolni od rzutów SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 9-35 mies. ....	149
Wykres 46. Pacjenci z $\geq 3$ rzutami SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies. ....	149
Wykres 47. Pacjenci z $\geq 3$ rzutami SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24-35 mies. ....	149
Wykres 48. Pacjenci z rzutami choroby wymagającymi hospitalizacji dla porównania GA vs PLC ..... 150	150
Wykres 49. Utrwalona progresja SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies. ....	150
Wykres 50. Utrwalona progresja SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24-35 mies. ....	150
Wykres 51. Utrwalona poprawa przebiegu SM wg EDSS dla porównania GA vs PLC ..... 151	151
Wykres 52. Choroba stabilna lub poprawa wg EDSS dla porównania GA vs PLC ..... 151	151
Wykres 53. Utrata z badania ogółem dla porównania GA vs PLC ..... 151	151
Wykres 54. Występowanie palpacji dla porównania GA vs PLC ..... 152	152
Wykres 55. Co najmniej 1 reakcja w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 9-24 mies. ....	152
Wykres 56. Co najmniej 1 reakcja w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 9-35 mies. ....	152
Wykres 57. Występowanie bólu w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC ..... 153	153
Wykres 58. Występowanie świądu w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC ..... 153	153
Wykres 59. Roczna częstość rzutów ogółem dla porównania IFNB vs GA ..... 153	153
Wykres 60. Pacjenci wolni od rzutów SM dla porównania IFNB vs GA ..... 154	154
Wykres 61. Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd dla porównania IFNB vs GA ..... 154	154
Wykres 62. Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w obrazach MRI dla porównania IFNB vs GA ..... 154	154
Wykres 63. Utrata z badania ogółem dla porównania IFNB vs GA ..... 155	155
Wykres 64. Występowanie ciężkich AEs dla porównania IFNB vs GA ..... 155	155
Wykres 65. Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs GA ..... 155	155
Wykres 66. Występowanie bólu w plecach dla porównania IFNB vs GA ..... 156	156
Wykres 67. Występowanie bólu stawów dla porównania IFNB vs GA ..... 156	156
Wykres 68. Występowanie depresji dla porównania IFNB vs GA ..... 156	156
Wykres 69. Występowanie gorączki dla porównania IFNB vs GA ..... 157	157
Wykres 70. Występowanie grypy dla porównania IFNB vs GA ..... 157	157
Wykres 71. Występowanie infekcji górnych dróg oddechowych dla porównania IFNB vs GA ..... 157	157
Wykres 72. Występowanie infekcji układu moczowego dla porównania IFNB vs GA ..... 158	158
Wykres 73. Występowanie nudności dla porównania IFNB vs GA ..... 158	158
Wykres 74. Występowanie objawów grypopodobne dla porównania IFNB vs GA ..... 158	158
Wykres 75. Występowanie bólu w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA ..... 159	159
Wykres 76. Występowanie obrzęku w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA ..... 159	159
Wykres 77. Występowanie opuchlizny w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA ..... 159	159
Wykres 78. Występowanie podrażnienia w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA ..... 160	160
Wykres 79. Występowanie świądu w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA ..... 160	160
Wykres 80. Występowanie wzrostu poziomu ALT dla porównania IFNB vs GA ..... 160	160
Wykres 81. Występowanie zapalenia nosogardzieli dla porównania IFNB vs GA ..... 161	161

## 18. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Czynniki ryzyka związane z rozwojem PML zawarte w formularzu rozpoczęcia leczenia produktem Tysabri.....	188
Rysunek 2. Czynniki ryzyka związane z rozwojem PML zawarte w formularzu kontynuacji leczenia produktem Tysabri.....	190