

MAHTA



IGNORANTIA NOCET

LEMTRADA[®] (ALEMTUZUMAB) W I LINII LECZENIA DOROSŁYCH CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE O PRZEBIEGU RZUTOWO-REMISYJNYM

Analiza Problemu Decyzyjnego z Analizą Kliniczną
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Genzyme Therapeutics Limited

Warszawa, 10 września 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
m Bank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Koordynacja prac nad raportem; ⊗ Wybór komparatorów i analiza systemu refundacji; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Opracowanie wniosków końcowych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowanie wyników i wniosków; ⊗ Kontrola obliczeń
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Opis dyskusji
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola obliczeń i analizy wyników

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Genzyme Therapeutics Limited., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy	17
2. Metodyka	17
3. Problem zdrowotny – stwardnienie rozsiane	19
3.1. Populacja docelowa	19
3.2. Definicja	19
3.3. Klasyfikacja	20
3.4. Epidemiologia	21
3.5. Etiologia i patogenezę	22
3.6. Czynniki ryzyka	23
3.7. Objawy kliniczne	24
3.7.1. Skale oceny nasilenia objawów choroby	25
3.8. Rozpoznanie	29
3.8.1. Kryteria rozpoznania	31
3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze	33
3.10. Leczenie	34
3.10.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne	34
3.10.2. Zalecenia i rekomendacje polskie	50
3.10.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	55

4. Interwencja - alemtuzumab	62
4.1. Działanie leku.....	62
4.2. Zarejestrowane wskazanie.....	62
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania.....	63
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)	64
5.1. Interferon beta 1a.....	65
5.1.1. Działanie leku.....	66
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie.....	66
5.1.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu.....	67
5.2. Interferon beta 1b.....	67
5.2.1. Działanie leku.....	68
5.2.2. Zarejestrowane wskazanie.....	68
5.2.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu.....	69
5.3. Octan glatirameru.....	69
5.3.1. Działanie leku.....	69
5.3.2. Zarejestrowane wskazanie.....	70
5.3.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu.....	70
6. Wybór komparatorów do analizy klinicznej	70
7. Analiza systemu refundacji	71
7.1. Sposób finansowania komparatorów.....	71
7.2. Sposób finansowania alemtuzumabu.....	73

8. Przegląd systematyczny	73
8.1. Źródła danych	73
8.2. Selekcja odnalezionych badań	74
8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne	74
8.3.1. Strategia wyszukiwania	74
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	75
8.3.3. Badania włączone	76
8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	79
8.4.1. Strategia wyszukiwania	79
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	79
8.4.3. Badania włączone	81
8.5. Ocena jakości badań.....	84
8.6. Analiza statystyczna.....	84
8.7. Charakterystyka i wnioski z włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	87
8.8. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	91
8.8.1. Punkty końcowe	95
8.9. Ocena skuteczności ALM względem IFN beta 1a.....	101
8.9.1. Ocena niepełnosprawności	104
8.9.2. Częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby).....	116
8.9.3. Ocena aktywności choroby w skali MSFC	120
8.9.4. Częstość rzutów.....	120



8.9.5. Zmiany w obrazie MRI.....	127
8.9.6. Zmiana widzenia w niskim kontraście.....	129
8.10. Podsumowanie oceny skuteczności ALM względem IFN beta 1a	132
8.11. Ocena bezpieczeństwa ALM względem IFN beta 1a.....	145
8.11.1. Zgony	146
8.11.2. Działania i zdarzenia niepożądane ogółem	147
8.11.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	149
8.11.4. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele).....	152
8.11.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego	153
8.11.6. Zaburzenia układu immunologicznego	155
8.11.7. Zaburzenia endokrynologiczne.....	156
8.11.8. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	160
8.11.9. Zaburzenia psychiczne.....	160
8.11.10. Zaburzenia układu nerwowego.....	162
8.11.11. Zaburzenia w obrębie oka	164
8.11.12. Zaburzenia ucha i błędnika	165
8.11.13. Zaburzenia serca	166
8.11.14. Zaburzenia naczyniowe.....	168
8.11.15. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	168
8.11.16. Zaburzenia żołądka i jelit.....	171
8.11.17. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.....	176

8.11.18.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	179
8.11.19.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	181
8.11.20.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	184
8.11.21.	Ciąża, połóg i okres poporodowy	186
8.11.22.	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	187
8.11.23.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	189
8.11.24.	Badania diagnostyczne	191
8.11.25.	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	193
8.11.26.	Procedury medyczne i chirurgiczne	194
8.11.27.	Zaburzenia tarczycy	195
8.12.	Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	198
8.13.	Analiza dodatkowa	230
8.13.1.	Zaburzenia związane z infuzją oraz obecność przeciwciał	230
8.13.2.	Ocena bezpieczeństwa oraz ostrzeżenia przedstawione w Charakterystykach Produktów Leczniczych	236
8.13.3.	Podsumowanie	253
9.	Ograniczenia	255
10.	Podsumowanie i wnioski końcowe	256
11.	Dyskusja	260
12.	Załączniki	265
12.1.	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	265

12.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	268
12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	270
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	271
12.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	272
12.6. Skale oceny jakości badań.....	278
12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	281
13. Spis tabel	286
14. Spis rysunków	293
15. Bibliografia.....	294

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
9-HPT	ang. <i>9-Hole Peg Test</i> – próba wkładania 9 patyczków w otworki (test w stwardniu rozsianym)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> – Amerykańska Akademia Neurologii
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ABN	ang. <i>Association of British Neurologists</i> – Brytyjskie Towarzystwo Neurologów
ALAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotrasferaza alaninowa
ALM	alemtuzumab
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
appx	ang. <i>appendix</i> – aneks
ARR	ang. <i>annual relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CDSM	ang. <i>clinically definite SM</i> – klinicznie pewne stwardnienie rozsiane
CD4+	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8+	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CEB	ang. <i>Committee for Economic Development</i> – Komisja Rozwoju Gospodarczego w Waszyngtonie
CEM-Cat	fran. <i>Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya</i> – Centrum leczenia stwardnienia rozsianego w Katalonii
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego</i>
CIS	ang. <i>clinically isolated syndrome</i> – odosobniony zespół objawów neurologicznych występujących na początku choroby, który może przybierać postać pojedynczego objawu (jednoogniskowy) lub kilku objawów jednocześnie (wielogniskowy)
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
GPSM	ang. <i>clinically probable SM</i> – prawdopodobne SM, stwierdzone, kiedy obraz kliniczny wskazuje na SM, ale nie są spełnione kryteria z badań dodatkowych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EAP	ang. <i>Exceptional Access Program</i> – program ograniczonego dostępu
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EGS	ang. <i>The EDMUS Grading Scale</i> – skala niewydolności ruchowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków

Skrót	Rozwinięcie
EMSP	ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> – Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
g	gram
Gd	gadolina
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fran. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HLA	ang. <i>Human Leukocyte Antigens</i> – ludzki antygen zgodności tkankowej
HPV	ang. <i>Human Papilloma Virus</i> – wirus brodawczaka ludzkiego
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IFN	interferon
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IS	istotność statystyczna
ITP	ang. <i>idiopathic thrombocytopenic purpura</i> – idiopatyczna/immunologiczna plamica małopłytkowa
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v./IV	ang. <i>intravenous therapy</i> – dożylnie
kg	kilogram
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
l	litr
m	metr
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – klasyfikacja układów i narządów
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mg	miligram
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny kompleks zgodności tkankowej
m-c	miesiąc
MIU	mili jednostki międzynarodowe
ml	mililitr
mln	milion
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – skala oceny funkcji poznawczych w przebiegu SM
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego
MS QOL	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life</i> – skala oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCPE	ang. <i>The National Centre for Pharmacoeconomics</i> – Irlandzkie Narodowe Centrum Farmakoeconomiki
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NHSCB	ang. <i>National Health Service Commissioning Board</i> – Panel Komisyjny Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMSS	ang. <i>National Multiple Sclerosis Society</i> – Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PASAT	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> – test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
pkt	punkt
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane
PRMS	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowe dane dotyczące bezpieczeństwa
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
PZNW	pozagalkowe zapalenie nerwu wzrokowego
µg	mikrogram
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trials</i> – badanie randomizowane
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
REMS	ang. <i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i> – Program Oceny i Minimalizacji Ryzyka opracowany przez firmę Genzyme
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym
s	sekunda
s.c./SC	ang. <i>subcutaneous</i> - podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane, ang. <i>multiple sclerosis</i> (MS)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum Leków
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – wtórnice postępujące stwardnienie rozsiane
ti	ang. <i>title</i> - tytuł
TPO	ang. <i>thyroid peroxidase</i> – peroksydaza tarczycowa
tw	ang. <i>tex word</i> – słowa w tekście
TWT 25	ang. <i>foot timed walk test-25</i> – czas przejścia 25 stóp (7,6 m)
tyg	tygodnie
tyś.	tysiąc
UC	układ czynnościowy
URPLWiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	ang. <i>United States of America</i> – Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
VZV	ang. <i>Varicella zoster virus</i> – wirus ospy wietrznej i półpaśca
WPW	badanie wzrokowych potencjałów wywołanych

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*), celem analizy klinicznej dla leku Lemtrada® (alemtuzumab, ALM) stosowanego w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.*

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia stwardnienia rozsianego na podstawie praktyki klinicznej w Polsce (*Program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego*), rekomendacji AOTM oraz zagranicznych wytycznych i rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla alemtuzumabu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Komparatorem dla alemtuzumabu są substancje czynne stosowane w praktyce klinicznej w Polsce w leczeniu I linii chorych na RRMS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis* – stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym), finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego*:

- * interferon beta 1a (IFN beta 1a);
 - * interferon beta 1b (IFN beta 1b);
-

24 octan glatirameru.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Garnock-Jones 2014, Menge 2014*) spełniające kryteria populacji i interwencji, podjęto jednak decyzję, że nie mogą one stanowić podstawy analizy klinicznej w związku z czym zdecydowano o wyszukaniu badań pierwotnych.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) analiza efektywności alemtuzumabu została przeprowadzona w porównaniu z co najmniej jednym finansowanym komparatorem tj. interferonem beta 1a.

Do analizy klinicznej włączono 2 badania RCT porównujące ALM 12 mg vs IFN beta 1a 44 µg:

- 25 badanie *CAMMS223*;
- 26 badanie *CARE MS I*.

Skuteczność kliniczna

Udowodniono, że terapia ALM skuteczniej niż terapia IFN beta 1a zmniejsza częstość rzutów, w tym roczną częstość rzutów ocenianą w czasie 24, 36 i 80,6 miesiąca. Podczas analizy czynników mogących mieć wpływ na wyniki skuteczności, dowiedziono także, iż zastosowanie ALM u chorych, u których objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI (ang. *magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny) wynosi co najmniej 9,96 ml wiąże się z większą skutecznością opiniowanego leku w redukcji częstości rzutów choroby (także rocznej częstości rzutów). Niskie wartości NNT (ang. *number needed-to-treat*¹) świadczą ponadto o dużej sile interwencji. Częstość rzutów choroby jest klinicznie istotna w ocenie skuteczności leczenia SM.

Dowiedziono, że ALM skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejsza niepełnosprawność chorych (redukuje stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 36 i 80,6 miesiąca, zwiększa odsetek chorych wolnych od narastania niepełnosprawności w czasie 36 miesięcy oraz redukuje wynik w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala

¹liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

niewydolności ruchowej) w czasie 36, 60 i 80,6 miesiąca, co oznacza cofnięcie niepełnosprawności). Siła analizowanej interwencji jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT. Nie zaobserwowano jednak, by ALM istotnie skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejszał niepełnosprawność w czasie 24 miesięcy.

Analiza aktywności choroby, czyli częstości rzutów i stałego narastania niepełnosprawności wykazała istotną przewagę ALM nad IFN beta 1a zarówno po 24 jak i po 36 miesiącach. Siła interwencji po 36 miesiącach jest nieznacznie mniejsza niż ta siła w przypadku częstości rzutów i oceny niepełnosprawności ocenianych oddzielnie w czasie 36 miesięcy.

Nie stwierdzono różnic w skuteczności ALM i IFN beta 1a w redukcji aktywności choroby ocenianej w skali MSFC (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite* – skala oceny funkcji poznawczych w przebiegu SM).

Redukcja ognisk demielinizacyjnych była porównywalna w obydwu ocenianych grupach, zastosowanie ALM skutkowało jednak znacznie mniejszą redukcją frakcji mięszu mózgu w porównaniu z IFN beta 1a. Dodatkowo, w grupie stosującej ALM obserwowano mniej nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w porównaniu z IFN beta 1a, siła interwencji jest jednak niska.

Na podstawie wyników z badania CAMMS223 możliwe jest wnioskowanie, iż podanie ALM skutkuje długookresową efektywną redukcją częstości rzutów oraz zmniejszeniem niepełnosprawności, należy jednak podkreślić, iż w badaniu tym nie analizowano częstości występowania przeciwciał anty IFN beta 1a, które mają wpływ na wyniki² a tym samym wnioski, a ocena rzeczywistej przewagi ALM nad IFN beta 1a wymaga analizy skuteczności w podgrupie chorych, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty IFN beta 1a.

Podsumowując, w obydwu badaniach włączonych do analizy większość wyników dotyczących skuteczności jest zbieżna, nie zaobserwowano jednak, by ALM istotnie skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejszał niepełnosprawność w czasie 24 miesięcy (badanie CARE MS I). Różnice te zostały zaobserwowane w dłuższym horyzoncie czasowym (badanie CAMMS223). Należy więc uznać, że alemtuzumab skuteczniej niż IFN beta 1a redukuje częstość rzutów oraz narastanie niepełnosprawności.

²obecność przeciwciał anty IFN beta 1a ma niekorzystny wpływ na farmakodynamikę, wyniki w obrazie MRI i kliniczną odpowiedź na leczenie [25]

Profil bezpieczeństwa

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zgonów, ciężkich działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rzutów SM. Nie stwierdzono także różnic między interwencjami w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem bez względu na ciężkość.

W częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych widoczna jest jednak przewaga interferonu beta 1a, niskie wartości NNH otrzymano w przypadku: infekcji ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą ogółem, nadczynności tarczycy, bólu głowy, zakażeń górnych dróg oddechowych, świądu, wysypki, zakażenia dróg moczowych i gorączki.

Odnotowano także przewagę ALM nad IFN beta 1a w części zdarzeń niepożądanych, siła alemtuzumabu jest duża w przypadku: toksyczności dotyczącej wątroby, kamicy żółciowej, objawów grypopodobnych i reakcji w miejscu podania leku.

Na podstawie powyższych wyników można więc wnioskować, że profil bezpieczeństwa alemtuzumabu jest porównywalny względem interferonu beta 1a, a korzyści zdrowotne ze stosowania alemtuzumabu wśród chorych z RRMS przeważają nad ryzykiem.

WNIOSKI

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy stwierdzono, że alemtuzumab jest interwencją znacznie skuteczniejszą niż interferon beta 1a, a korzyści zdrowotne ze stosowania alemtuzumabu wśród chorych z RRMS przeważają nad ryzykiem.

Z wyżej opisanych wniosków wynika, iż zasadnym jest stosowanie alemtuzumabu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego w I linii leczenia.*

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [65], celem analizy klinicznej dla leku Lemtrada® (alemtuzumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do

Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
 - ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
-

- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – stwardnienie rozsiane

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla alemtuzumabu zgodnie z populacją określoną we wniosku refundacyjnym stanowią dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego.

3.2. Definicja

Stwardnienie rozsiane (SM, łac. *sclerosis multiplex*, ang. *multiple sclerosis* (MS)) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną w patologii ludzkiej, której etiologia nie jest w pełni poznana [80]. Jest oznaczana w klasyfikacji ICD-10³ kodem G.35.

Przebieg choroby jest bardzo zmienny, u około 25% chorych postępuje stosunkowo łagodnie [80].

Rzutem SM nazywa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej 1 punkt w skali EDSS. Objaw, który pojawił się w trakcie rzutu może całkowicie ustąpić, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą najczęściej do narastania niesprawności [80].

³ ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

Pierwszy, odosobniony zespół objawów neurologicznych występujący na początku choroby określa się jako CIS (ang. *clinically isolated syndrome*), który może przybierać postać pojedynczego objawu (jednoogniskowy) lub kilku objawów jednocześnie (wielogniskowy) [80].

3.3. Klasyfikacja

Wyróżnia się zasadniczo cztery podstawowe rodzaje przebiegu SM:

- ⊗ rzutowo-remisyjny (inne nazwy to także: nawracająco-zwalniający, remitująco-zwalniający, nawracająco-ustępujący, rzutowo-zwalniający, rzutowo-ustępujący);
- ⊗ wtórnice postępujący;
- ⊗ pierwotnie postępujący;
- ⊗ postępująco-nawracający (także: postępujący z nakładającymi się rzutami) [13, 14, 39, 40, 42, 45].

Najczęstszym przebiegiem jest **rzutowo-remisyjny** (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*), który dotyczy około 80% osób w początkowej fazie choroby. Postać ta charakteryzuje się występowaniem rzutów, czyli nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń tych już istniejących. Między rzutami objawy cofają się całkowicie lub pozostają w mniej nasilonej formie. Natomiast wśród około 20% chorych, najczęściej wśród tych, u których SM rozpoznano w starszym wieku, występuje postać **pierwotnie postępująca** (PPMS – ang. *primary progressive multiple sclerosis*), w której objawy neurologiczne narastają w sposób ciągły [45].

Po kilku latach trwania choroby u 95% chorych z postacią RRMS rozwija się postać **wtórnice postępująca** (SPMS – ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) charakteryzująca się stopniowym i stałym pogarszaniem stanu neurologicznego. Jako czwarty przebieg choroby wymienia się **postępująco-nawracający** (PRMS – ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*), w którym od początku występuje stopniowe pogarszanie się sprawności chorego z nakładającymi się zaostrzeniami, które mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo [45].

3.4. Epidemiologia

W Polsce nie prowadzi się wiarygodnego (oficjalnego) krajowego rejestru chorych na SM. Jednak dane takie zawarte są w raporcie MSIF (ang. *Multiple Sclerosis International Federation* – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego), w którym rejestrowane są dane dla chorobowości i zachorowalności na SM w różnych krajach Europy [76].

Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 20. a 40 r.ż., a rzadko pojawiają się przed 15 r.ż. [85], można więc wnioskować, że dane dla liczby chorych na SM dotyczą w dużej mierze dorosłych chorych.

Na podstawie danych MSIF z 2008 roku⁴ w Polsce na SM choruje 120 osób na 100 000 mieszkańców, uwzględniając więc aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,5 mln (Rocznik Statystyczny RP z 2013 roku [64]), chorobowość wynosi około 46 200 chorych⁵.

W Narodowym Programie Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, przygotowanym przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006–2008 [46] podano, że chorobowość na SM w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,5 mln (Rocznik Statystyczny RP z 2013 roku [64]) można założyć, że w Polsce chorobowość wynosi około 57 800⁶ chorych.

Zgodnie z powyższymi danymi i informacją podawaną przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) [58] można założyć, że chorobowość w Polsce może wynosić około 52 000 chorych. Biorąc pod uwagę odsetek chorych, u których występuje SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym (80%) można szacować, że w Polsce jest ok. 41 600 takich chorych⁷.

Na podstawie danych MSIF z 2008 roku [76] stwierdzono, iż zachorowalność na SM w Polsce wynosi 2,16 chorych na 100 000 osób, czyli 832 nowych zachorowań w ciągu

⁴ Dla większości krajów europejskich dostępne są już dane z 2013 roku, jednak dla Polski najnowsze dane pochodzą z 2008 roku

⁵ 120 chorych na 100 tys. mieszkańców zostało przeliczone na aktualną liczbę chorych w Polsce przez pomnożenie 120 przez 38,5 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.

⁶ 150 chorych na 100 tys. mieszkańców zostało przeliczone na aktualną liczbę chorych w Polsce przez pomnożenie 150 przez 38,5 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.

⁷ 62 tys. pomnożono przez 0,8

roku⁸. Zachorowalność jest odpowiednio niższa uwzględniając chorych na RRMS, którzy stanowią około 80% SM i wynosi około 666 nowych przypadków rocznie⁹.

3.5. Etiologia i patogeneza

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami) [80].

Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego [13].

Dodatkowo jako czynniki sprzyjające rozwojowi SM podaje się:

- ⊗ mielinolizę enzymatyczną;
- ⊗ podwyższone poziomy przeciwciał IgG (ang. *immunoglobulin G* – immunoglobulina G) w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR);
- ⊗ zaburzenia liczby limfocytów T;
- ⊗ różnice w allotypach układu zgodności tkankowej (HLA – ang. *Human Leukocyte Antigens* – ludzki antygen zgodności tkankowej) komórek układu odpornościowego [10].

Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ potem CD8+, ang. *cluster of differentiation* - antygeny różnicowania komórkowego), a także odpowiedź limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendrogleju i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych [13].

Ciała komórek nerwowych (neurocyty) i włókna nerwowe (neuryty) mogą w początkowym stadium pozostać nieuszkodzone, jednakże wraz z rozwojem choroby uszkodzeniu mogą

⁸2,16 chorych na 100 tys. mieszkańców został przeliczone na aktualną liczbę nowych zachorowań w Polsce przez pomnożenie 2,16 przez 38,5 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.

⁹832 pomnożono przez 0,8

ulec wypustki osiowe. Szczególnie narażone na uszkodzenia są „długie” drogi nerwowe, jak sznury boczne i tylne rdzenia kręgowego [10, 13].

W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej znaczenie odgrywają geny wrażliwości i odporności na SM powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej [40].

Zwiększona częstość występowania schorzenia u członków rodzin zdaje się potwierdzać teorię o podłożu genetycznym choroby [10]. Za dodatkowe potwierdzenie tej teorii uważać należy współwystępowanie SM u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych [40].

3.6. Czynniki ryzyka

Stwardnienie rozsiane jest chorobą, na rozwój której wpływają czynniki genetyczne, immunopatologiczne i środowiskowe, które w sposób złożony splatają się. Częstość występowania tej choroby jest związana z rejonem występowania. Wzrasta ona wraz ze zwiększeniem się szerokości geograficznej a obniża się przy zbliżaniu do równika [57]. Grupą etniczną najbardziej narażoną na rozwój SM są więc przedstawiciele rasy kaukaskiej, natomiast najmniejsze ryzyko wystąpienia objawów choroby notuje się wśród mieszkańców Dalekiego Wschodu i przedstawicieli rasy czarnej [23]. Najwięcej przypadków choroby odnotowuje się w strefach klimatu chłodnego, umiarkowanego, morskiego i przejściowego. Wykazano związek występowania stwardnienia rozsianego z niską temperaturą i wysoką wilgotnością zimą, rozważa się związek warunków klimatycznych z podatnością na infekcje i ich wpływem na system odpornościowy. Wykazano również związek zwiększonego ryzyka zachorowania ze zmniejszonym nasłonecznieniem [57].

Stwardnienie rozsiane znacznie częściej dotyka kobiety niż mężczyzn. Z analiz MSIF wynika, iż częstość występowania SM wśród kobiet jest 1,5 razy większa niż wśród mężczyzn [76].

Pierwsze objawy SM występują z reguły w okresie pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Tylko u nielicznych obserwuje się rozwój choroby przed 15. i po 55. roku życia [39, 45, 40, 85, 42, 63].

3.7. Objawy kliniczne

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych.

Do najczęściej wymienianych przez PTSR objawów SM należą:

- * spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego);
- * męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia [77].

Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (PZNW). Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. Charakterystyczny dla niego jest zanik widzenia do całkowitego zaślepienia lub niewyraźne widzenie w jednym oku – co znajduje odzwierciedlenie w jednej z opisanych niżej skal funkcjonalności. Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny [80].

W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. Ostre zmiany widzenia wywołane pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego (PZNW) zwykle nie utrwalają się. W zdecydowanej części przypadków PZNW ustępuje ze śladem w postaci zaburzeń widzenia kolorów, widzeniem przyciemnionym itp.

Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo:

- * niedowład piramidowe;
- * zaburzenia czucia (mrowienie);
- * zaburzenia widzenia;
- * zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności);
- * zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy [39, 45, 40, 85, 74, 38].

W obrazie MRI (T1 lub T2-zależnym) obserwuje się także zmiany ogniskowe, a także postępujący zanik mózgu i rdzenia kręgowego. W wynikach wielu badań wykazano, że stopień zaniku mózgu u chorych na SM wynosi od 0,6% do 1,0% w ciągu roku i jest

istotnie większy niż w populacji ogólnej (0,1–0,3%). Przyczyny zaniku mózgu u chorych na SM wydają się mieć wieloczynnikowy charakter obejmujący uszkodzenie i utratę aksonów, znaczne uszkodzenie mieliny lub zwyrodnienie typu Wallera (zmiana neuropatologiczna, występująca wskutek przerwania ciągłości włókna nerwowego, odcięta część aksonu ulega degeneracji) [75].

3.7.1. Skale oceny nasilenia objawów choroby

Najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby jest rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego – EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*). Jest ona powiązana ze skalą funkcjonalności układów czynnościowych (UC) [46].

Tabela 1.
Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) - skala Kurtzkiego

Stopień	Charakterystyka chorego
0	Prawidłowy stan neurologiczny (wszystkie stopnie 0 w skali UC)
1.0	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie UC
1.5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie UC
2.0	minimalne upośledzenie czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
2.5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch UC (dwa UC o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech UC (trzy/cztery UC o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 3) i jeden lub dwa UC o stopniu 2/dwa UC o stopniu 3/pięć UC o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1)
4.0	Chory chodzący samodzielnie oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden UC o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1). Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku
4.5	Chory chodzący samodzielnie, aktywny przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden UC o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1). Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.

Stopień	Charakterystyka chorego
5.0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle jeden UC o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4
5.5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności
6.0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku, zwykle punktacja jest kombinacją przynajmniej dwóch UC o stopniu 3
6.5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją przynajmniej dwóch UC o stopniu 3)
7.0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją z więcej niż jednym UC o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5)
7.5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją z więcej niż jednym UC o stopniu 4). Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj efektywnie używa kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
8.0	Przebywający głównie w łóżku, wożony w wózku inwalidzkim, w znacznym stopniu efektywnie używa kończyn górnych do samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
8.5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedna lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
9.0	Chory leżący, bezradny, posiadający zdolność porozumiewania się i samodzielnego jedzenia (zwykle punktacja jest kombinacją najczęściej stopnia 4 w kilku układach)
9.5	Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się ani samodzielnie jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją prawie wyłącznie stopnia 4)
10.0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

Źródło: opracowanie na podstawie Narodowego Programu Leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008 [46]

Ocena niesprawności określana jest w zakresie 8 układów czynnościowych (UC): piramidowego, mózdzku, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzroku, mózgu i innych. Wynik tej oceny warunkuje prawidłową ocenę chorego w skali EDSS.

Tabela 2.
Skale funkcjonalności układów czynnościowych (UC)

Stopień	Skala funkcjonalna
Funkcja narządu wzroku d/D [m] (d/D [stopa])*	
0	Prawidłowa
1	Mroczek centralny z ostrością wzroku (skorygowaną) lepszą niż 6/9 (20/30)
2	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/9(20/30) do 6/12 (20/59)
3	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/18 (20/60) do 6/24(20/99)
4	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/36 (20/100) do 6/60 (20/200) albo stopień 3 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
5	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) 6/60 (20/200) albo stopień 4 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
6	Stopień 5 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
Funkcja pnia mózgu	
0	Prawidłowa
1	Minimalne objawy
2	Umiarkowany oczopląs lub inne łagodne upośledzenie czynności
3	Ciężki oczopląs, wyraźne osłabienie zewnętrznych mięśni gałki ocznej lub umiarkowane upośledzenie czynności innych nerwów czaszkowych
4	Wyraźna dyzartria lub inne wyraźne upośledzenie czynności
5	Niezdolność do połykania i mówienia
Funkcja układu piramidowego	
0	Prawidłowa
1	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2	Minimalne upośledzenie czynności
3	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza
4	Wyraźna parapareza lub hemipareza
5	Paraplegia, hemiplegia lub tetrapareza
6	Tetraplegia

Stopień	Skala funkcjonalna
Funkcja mózdku	
0	Prawidłowa
1	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2	Łagodna ataksja
3	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4	Ciężka ataksja tułowia lub kończyn
5	Niezdolność do wykonywania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
Funkcje układu czuciowego	
0	Prawidłowa
1	Obniżenie czucia wibracji tylko na jednej lub dwóch kończynach
2	Łagodne obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane obniżenie czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach
3	Umiarkowane obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub utrata czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach; łagodne obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane obniżenie wszystkich rodzajów czucia głębokiego na trzech lub czterech kończynach
4	Wyraźne obniżenie czucia dotyku lub bólu lub utrata czucia głębokiego, osobno lub w skojarzeniu na jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie obniżenie czucia głębokiego na więcej niż dwóch kończynach
5	Istotna utrata czucia na jednej lub dwóch kończynach lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub utrata czucia głębokiego na większości powierzchni ciała poniżej głowy
6	Istotna utrata czucia poniżej głowy
Funkcja jelita grubego i pęcherza moczowego	
0	Prawidłowa
1	Łagodne trudności trzymania moczu, nagłe parcie i/lub zaparcie
2	Umiarkowane trudności trzymania moczu i/lub nagłe parcie i/lub ciężkie zaparcie
3	Częste nietrzymanie moczu lub okresowo cewnikowanie
4	Potrzeba stałego cewnikowania
5	Utrata funkcji pęcherza moczowego lub jelita grubego

Stopień	Skala funkcjonalna
Funkcje psychiczne	
0	Prawidłowe
1	Zmiany nastroju
2	Łagodne obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie niewielkiego stopnia
3	Umiarkowane obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie umiarkowanego lub znacznego stopnia
4	Wyraźne obniżenie funkcji umysłowych
5	Demencja

*d/D, d oznacza odległość w metrach z jakiej chory jest w stanie przeczytać najmniejszy rząd liter podczas badania wzroku, który osoba zdrowa jest w stanie przeczytać w odległości D; wartość w nawiasie oznacza tę samą odległość mierzoną w stopach, np. 6/9 (20/30) oznacza, że chory jest w stanie przeczytać najmniejszy rząd liter podczas badania wzroku, który osoba zdrowa odczyta w odległości 9 metrów (30 stóp), w odległości 6 metrów (20 stóp)

Źródło: opracowanie na podstawie Narodowego Programu Leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008 [46]

Dodatkowo stosowane są również:

- Ⓔ skala oceny niewydolności ruchowej (EGS – ang. *The EDMUS Grading Scale*);
- Ⓕ skala oceny funkcji poznawczych;
- Ⓖ ilościowe oceny stopnia rozwoju choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym;
- Ⓗ skale oceny jakości życia (MS QOL – ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life*) [42].

3.8. Rozpoznanie

Nie istnieje żaden test, którego wynik w niepodważalny sposób decydowałby o rozpoznaniu, które polega na ocenie zespołu zgromadzonych danych klinicznych (wywiad) oraz badań dodatkowych:

- Ⓐ badanie metodą obrazowania rezonansem magnetycznym (MRI) – ma największe znaczenie wśród badań dodatkowych. Zmiany uwidocznione za pomocą tej metody mogą jednak okazać się nieliczne i niewystarczające do potwierdzenia rozpoznania lub też mogą być mało specyficzne, szczególnie w przypadku chorych w starszym wieku, kiedy istnieje znaczne prawdopodobieństwo uwidocznienia zmian naczyniowych [41];

- * badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) – w przypadku mało specyficznych zmian wykazanych w obrazie MRI lub w przypadku, kiedy obraz kliniczny jest nietypowy, zaleca się wykonywanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego, mogącego wskazać na zapalno-immunologiczną naturę obserwowanych zmian. Przez pozytywny wynik PMR należy rozumieć obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik IgG. Oligoklonalne immunoglobuliny powinny być wykrywane metodą ogniskowania izoelektrycznego;
- * badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) – ma ono na celu uwidocznienie dodatkowego ogniska uszkodzenia w obrębie drogi wzrokowej. Pozytywny wynik WPW wskazuje na obecność opóźnionej, lecz dobrze zachowanej fali potencjału wzrokowego. Uważa się, że inne potencjały wywołane mają w przypadku diagnostyki SM niewielką wartość [41].

W badaniu metodą obrazowania MRI, po podaniu kontrastu na obrazach T1-zależnych wzmacniają się zmiany wskazujące na obecność procesu zapalnego. Wzmocnienie po podaniu kontrastu utrzymuje się średnio od 4 do 6 tygodni. Bardzo rzadko trwa dłużej niż 3 miesiące. Zarówno liczba zmian wzmacniających się, jak i sposób wzmacniania są indywidualne dla każdego chorego. Różny jest także sposób wzmacniania. Najczęściej zmiany ulegają całkowitemu, jednolitemu wzmocnieniu. Obserwuje się także zmiany, które wzmacniają się tylko na obrzeżach w tzw. sposób obrączkowaty. Ze względu na podobny sposób wzmacniania, w takich przypadkach należy wziąć pod uwagę inne rozpoznanie, na przykład neuroinfekcje, proces nowotworowy czy adrenoleukodystrofię. Od 65% do 80% zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu (zwłaszcza w sposób obrączkowaty) ma hipointensywny charakter na obrazach T1-zależnych. Zmiany te określane są jako *black holes* i histopatologicznie odpowiadają miejscom znacznej destrukcji tkanki mózkowej. Lepiej niż zmiany hiperintensywne na obrazach PD/T2-zależnych korelują ze stopniem niesprawności chorych ocenianym w skali EDSS [75].

Do postawienia pewnej diagnozy, na podstawie obecności jednego rzutu z objawami klinicznymi wskazującymi na obecność jednego ogniska demielinizacyjnego, niezbędne jest wykazanie rozproszenia zmian w przestrzeni, jak również w czasie [74].

Rozsianiem w przestrzeni określa się zjawisko, w którym w związku z istnieniem wielu ognisk demielinizacji u chorych można się spodziewać wielu zróżnicowanych objawów ze strony układu nerwowego. Definiuje się je jako obecne trzy spośród czterech następujących zmian:

- * 1 ognisko ulegające wzmocnieniu gadolinowemu lub 9 ognisk hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych;
- * przynajmniej 1 ognisko położone podnamiotowo;
- * przynajmniej 1 ognisko położone podkorowo;
- * przynajmniej 3 ogniska położone okołokomorowo, 1 ognisko w rdzeniu kręgowym odpowiada 1 ognisku w mózgu [60].

Rozsianie w czasie odnosi się natomiast do udokumentowania nierównoczesnego wystąpienia oznak stwardnienia rozsianego od pierwszego symptomu, poprzez kolejne, które pojawiają się w określonych przedziałach czasowych i sumują się wraz z jego upływem. Zmiany rozsiane w czasie w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego to:

- * obecność ogniska ulegającego wzmocnieniu gadolinowemu w badaniu wykonanym przynajmniej 3 miesiące po rzucie choroby w miejscu innym niż odpowiedzialne za rzut lub
- * w przypadku nieobecności ogniska ulegającego wzmocnieniu gadolinowemu w badaniu MRI wykonanym po 3 miesiącach, obecność takiego ogniska po kolejnych 3 miesiącach lub nowe ognisko widoczne w obrazach T2-zależnych [60].

3.8.1. Kryteria rozpoznania

Wprowadzone w 1965 r. kryteria rozpoznania SM Schumachera [69] opierały się tylko o dane kliniczne i mają obecnie już tylko charakter historyczny. W 1983 r. wprowadzono kryteria Posera [56], które odnosiły się poza danymi klinicznymi do badań dodatkowych. Wyróżniały one pojęcia klinicznie pewnego SM, laboratoryjnie popartego pewnego SM, klinicznie prawdopodobnego oraz laboratoryjnie popartego prawdopodobnego SM. Kryteria te obowiązywały w okresie ostatnich kilkunastu lat i spotykały się z krytyką z uwagi na znaczny stopień skomplikowania oraz pewne wady, jak choćby niewłączenie do kryteriów postaci pierwotnie przewlekłe postępującej choroby [41].

Aktualnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi są kryteria opracowane przez zespół pod kierownictwem McDonalda [43]. Podstawą rozpoznania jest wykazanie uszkodzeń układu nerwowego rozsianych w czasie oraz przestrzeni. Postawienie rozpoznania jest możliwe wyłącznie na gruncie klinicznym, tylko w przypadku stwierdzenia przynajmniej 2 rzutów choroby i co najmniej 2 oddzielnych miejsc uszkodzenia. W takim przypadku nie stawia się żadnych dodatkowych wymogów [41].

Jeżeli kryteria czysto kliniczne nie są spełnione (obserwowane są: dwa rzuty choroby, lecz tylko jedno ognisko uszkodzenia lub jeden rzut choroby i jedno albo dwa lub więcej ognisk uszkodzenia), konieczne jest spełnienie dodatkowych wymagań. Nowym elementem w zaproponowanych kryteriach jest wprowadzenie definicji zmian rozsianych w przestrzeni oraz w czasie w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (opisanych wcześniej) [41].

Kryteria diagnostyczne SM według McDonalda zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Kryteria diagnostyczne SM wg McDonalda

Rzuty choroby	Liczba ognisk demielinizacyjnych	Dodatkowe wymagania
2 lub więcej	2 lub więcej	Brak
2 lub więcej	1	Zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni lub 2 ogniska w obrazie MRI i pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu
1	2 lub więcej	Zmiany w obrazie MRI rozsiane w czasie lub drugi rzut choroby
1	1	Zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni lub 2 ogniska w obrazie MRI i pozytywny wynik badania PMR oraz zmiany w obrazie MRI rozsiane w czasie lub drugi rzut choroby
Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na SM		Pozytywny PMR oraz zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni: <ol style="list-style-type: none"> 9 lub więcej ognisk w obrazach T2-zależnych w mózgu lub 2 lub więcej ognisk rdzeniowych lub 4-8 ognisk mózgowych i 1 rdzeniowe lub pozytywny wynik WPW oraz 4-8 ognisk mózgowych lub pozytywny wynik WPW oraz 1 ognisko rdzeniowe i mniej niż 4 ogniska mózgowie ORAZ zmiany w obrazie MRI rozsiane w czasie lub progresja choroby trwająca przez rok

Źródło: opracowanie własne na podstawie [41, 43, 46]

Zasadniczo kryteria te umożliwiają stwierdzenie:

- ⊗ klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (**CDSM**, ang. *clinically definite SM*) – w przypadku spełnienia powyższych kryteriów (rzuty choroby, liczba ognisk i dodatkowe badania) w jednej z 5 wymienionych w tabeli opcji;
- ⊗ prawdopodobnego SM, stwierdzone, kiedy obraz kliniczny wskazuje na SM, ale nie są spełnione kryteria z badań dodatkowych (**CPSM**, ang. *clinically probable SM*);
- ⊗ braku SM – w przypadku niespełnienia kryteriów (rzuty choroby, liczba ognisk i dodatkowe badania) w żadnej z wymienionych 5 opcji [60].

3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić czynników rokowniczych w przebiegu SM, chociaż uważa się, że cięższego przebiegu choroby można się spodziewać u: mężczyzn, w przypadkach o późniejszym początku choroby, u osób, u których wskaźnik rzutów w pierwszych 2-5 latach choroby jest wysoki, a badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) uwidacznia nasilone zmiany demielinizacyjne. Niesprawność narasta także szybciej u chorych z pierwotnie postępującą postacią SM oraz prawdopodobnie u chorych, u których pierwsze objawy były związane z uszkodzeniem układu piramidowego, mózdzku lub pnia mózgu [45].

Czynniki determinujące rokowanie przedstawiono także schematycznie w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Czynniki rokownicze w przebiegu SM

Czynnik	Względnie dobre rokowanie	Względnie złe rokowanie
Płeć	kobiety	mężczyźni
Wiek zachorowania	wczesny (poniżej 25 lat)	późny (powyżej 40 lat)
Pierwsze objawy	czuciowe	ruchowe
Przebieg kliniczny	rzutowy	przewlekłe postępujący
Częstość rzutów przez pierwsze 2 lata choroby	mała	duża

Źródło: opracowanie własne na podstawie [40]

3.10. Leczenie

Leczenie przyczynowe SM nie jest znane. Niemożliwe jest więc wyleczenie choroby. Terapia SM obejmuje:

- ⊗ leczenie objawowe, które na celu ma złagodzenie objawów choroby;
- ⊗ leczenie rzutów choroby, które na celu ma złagodzenie jego następstwa;
- ⊗ leczenie, które modyfikuje naturalny przebieg choroby [80].

Główne objawy SM, które podlegają leczeniu objawowemu to: spastyczność, osłabienie mięśni, drżenie i ataksja, ból, zaburzenia psychiczne, zaburzenia oddawania moczu, zaparcie i zaburzenia czynności seksualnych [80].

W leczeniu rzutów choroby stosowane są glikokortykosteroidy. Nie istnieje jeden przyjęty schemat terapii. Najczęściej stosowanymi są: metyloprednizolon i.v. (lub IV, ang. *intravenous therapy* – dożylnie) 0,5-1 g 1x/dobę przez 5 dni. W przypadku rzutów o łagodniejszym nasileniu stosowany jest prednizon doustnie – p.o., (60 mg/dobę przez 10 dni, zmniejszając dawkę o 10 mg co 3-5 dni) lub metyloprednizolon w mniejszej dawce (4 mg metyloprednizolonu to 5 mg prednizonu) [80].

Zastosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby powinno być decyzją lekarza neurologa, który specjalizuje się w leczeniu SM. W leczeniu tym stosowane są:

- ⊗ **interferon beta** oraz **octan glatirameru**;
- ⊗ **natalizumab** oraz **fingolimod**, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe lub w bardzo aktywnej postaci SM od początku trwania choroby;
- ⊗ **mitoksantron**, **cyklofosfamid**, **metotreksat**, **azatiopryna** – leki immunosupresyjne [80].

3.10.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne

3.10.1.1. Wytyczne kliniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii SM ogółem lub RRMS. W przypadku, gdy dokument dotyczył różnych przebiegów SM, przedstawiono jedynie informacje dotyczące RRMS (z wyłączeniem informacji

dotyczących leczenia szybko rozwijającej się/bardzo aktywnej postaci RRMS), z kolei gdy dokument dotyczył I i kolejnych linii leczenia przedstawiono informacje dotyczące I linii leczenia. Dodatkowo przedstawiono informacje dotyczące leczenia epizodów zaostrzeń. Odnaleziono następujące dokumenty:

- * Wytyczne *National Health Service Commissioning Board* (NHSCB, Panel Komisyjny Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia) z 2014 roku dotyczące leczenia SM [48];
- * Wytyczne *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) z 2013 roku dotyczące leczenia RRMS [12];
- * Wytyczne *Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya* (CEM-Cat, Centrum leczenia stwardnienia rozsianego w Katalonii) z 2011 roku dotyczące leczenia CIS i RRMS [21];
- * Wytyczne *European Federation of Neurological Societies* (EFNS, Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych) z 2011 roku dotyczące leczenia epizodów zaostrzeń SM [73];
- * Wytyczne *Association of British Neurologists* (ABN, Brytyjskie Towarzystwo Neurologów) z roku 2009 dotyczące leczenia modyfikującego przebieg RRMS [3];
- * Wytyczne *European Multiple Sclerosis Platform* (EMSP, Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego) z 2008 roku dotyczące leczenia SM [26];
- * Wytyczne *National Multiple Sclerosis Society* (NMSS, Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego) z roku 2007 dotyczące leczenia SM [47];
- * Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2003 roku dotyczące leczenia RRMS [49];
- * Wytyczne *American Academy of Neurology* (AAN, Amerykańska Akademia Neurologii) z 2002 roku dotyczące leczenia RRMS [2].

Zgodnie z wytycznymi NHSCB z 2014 roku wskazane jest leczenie RRMS za pomocą IFN beta oraz GLA w przypadku dorosłych chorych, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem terapii oraz ze stanem sprawności wyrażającym się możliwością przejścia minimum 10 metrów w przypadku terapii IFN beta

oraz minimum 100 metrów w przypadku terapii GLA. W wytycznych przedstawiono kryteria włączenia danej terapii, a także jej przerywania.

W wytycznych CADTH z 2013 roku zalecaną terapią z wyboru u chorych na RRMS jest GLA oraz IFN beta 1b. Nie jest zalecane stosowanie terapii skojarzonej.

Wytyczne CEM-Cat z 2011 r. w leczeniu SM (CIS i RRMS) w pierwszej linii leczenia rekomendują stosowanie interferonu beta 1a i 1b, octanu glatirameru i fingolimodu.

Według wytycznych EFNS z 2011 roku, w przypadku wystąpienia ostrego rzutu choroby zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidów (metyloprednizolon p.o. lub i.v. w dawce 500 mg przez 5 kolejnych dni). Natomiast podanie metyloprednizolonu i.v. w dawce 1000 mg przez 3 dni należy rozważyć w przypadku ostrego zapalenia nerwu wzrokowego oraz jako alternatywną formę terapii. W przypadku braku reakcji chorego na lek dopuszcza się podanie tego samego leku w dawce nie większej niż 2000 mg przez 5 kolejnych dni. Według EFNS nie istnieją wystarczające dowody kliniczne, które potwierdziłyby skuteczność terapii alternatywnych, niemniej jednak w przypadku chorych z ciężkim nawrotem choroby, u których leczenie metyloprednizolonem jest nieskuteczne zaleca się zastosowanie plazmaferezy.

Wytyczne ABN z 2009 r. zalecają stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby w warunkach ambulatoryjnych pod opieką lekarza neurologa, specjalisty od SM, u chorych powyżej 18 roku życia. W RRMS, gdzie chorzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed przystąpieniem do leczenia zalecane jest stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru. W szczególnych przypadkach, po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka wynikających z leczenia wymienionymi lekami, można zastosować interferon beta lub octan glatirameru u chorych, u których wystąpił 1 rzut choroby w ciągu ostatnich 2 lat, gdzie wyniki badania MRI wskazują na aktywność choroby i u chorych z aktywną CIS od 12 miesięcy, u których wyniki badania MRI wskazują na wysokie ryzyko rozwinięcia choroby oraz u chorych poniżej 18 roku życia.

W wydanych w 2008 roku przez EMSP wytycznych zaleca się stosowanie terapii z zastosowaniem IFN beta u chorych z SM. W przypadku pojawienia się podejrzeń dotyczących braku skuteczności terapii zalecane jest określenie miana przeciwciał neutralizujących. Po stwierdzeniu wysokiego poziomu przeciwciał neutralizujących w co najmniej 2 pomiarach, rekomendowane jest przerywanie terapii INF beta i rozpoczęcie innego rodzaju terapii. Ponieważ dotychczasowo nie określono optymalnego czasu trwania

immunoterapii, zaleca się kontynuację leczenia z zastosowaniem leków immunomodulujących oraz regularne kontrole neurologiczne, o ile efekt terapeutyczny leczenia nadal wydaje się wiarygodny oraz nie występują obniżające jakość życia chorego zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu.

Zgodnie z wytycznymi NMSS z roku 2007 w ramach terapii SM zalecane jest stosowanie następujących leków: GLA, IFN beta 1a podawany dożylnie oraz podskórnie (s.c./SC, łac. *sub cutem*), IFN beta 1b, mitoksantron, natalizumab. Rozpoczęcie leczenia IFN beta lub GLA powinno być rozważone jak najszybciej, po jednoznacznym rozpoznaniu SM o przebiegu aktywnym, rzutowym, a także w przypadku chorych, u których wystąpił tylko jeden rzut choroby, ale ryzyko rozwoju SM jest wysokie. W przypadku chorych, u których zaobserwowano brak efektów leczenia lub nieprawidłową reakcję na leczenie zalecane jest zastosowanie natalizumabu. Natomiast terapię mitoksantronem należy rozważyć w przypadku wybranych chorych, u których dochodzi do progresji choroby lub chorych na wtórnie postępującą postać SM, u których dochodzi do progresji choroby (bez względu na to, czy rzuty choroby pojawiają się czy nie). Zaleca się kontynuowanie terapii przez czas nieokreślony, o ile nie wystąpi wyraźny brak korzyści z leczenia, nie pojawią się niemożliwe do zaakceptowania zdarzenia niepożądane lub nie będą dostępne inne, skuteczniejsze terapie. U kobiet starających się o dziecko, w ciąży lub karmiących żadna z terapii nie jest zalecana.

Wytyczne NICE z 2003 r. dotyczą postępowania w przypadku epizodów zaostrzeń choroby – zalecane jest stosowanie kortykosteroidów (metyłoprednizolon i.v lub p.o.).

W wytycznych AAN z 2002 r. autorzy zalecają stosowanie glikokortykosteroidów u chorych z epizodami zaostrzeń choroby ponieważ po ich zastosowaniu istnieje możliwość odniesienia krótkotrwałych korzyści w szybkości poprawy funkcjonalności. Interferon beta zalecany jest u chorych na SM lub CIS z wysokim ryzykiem rozwinięcia SM, redukuje on częstość występowania rzutów choroby. Leczenie interferonem beta należy rozważyć również u chorych z wysokim ryzykiem rozwinięcia się klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (CDSM, ang. *clinically definite* SM) lub u chorych z RRMS lub SPMS, którzy wciąż doświadczają nawrotów choroby. Autorzy wytycznych AAN z 2002 r. zalecają stosowanie octanu glatirameru w RRMS, redukuje on częstość rzutów choroby. Octan glatirameru należy wziąć pod uwagę w leczeniu wszystkich chorych z RRMS. Wskazano ponadto, iż kładrybina redukuje liczbę ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem u chorych na SM

o nawracającym przebiegu. W przypadku pozostałych leków uzyskane dowody naukowe są niewystarczające do wnioskowania o ich użyteczności w przypadku leczenia RRMS.

Podsumowując, w I linii leczenia RRMS w większości wytycznych zalecane są:

- * interferon beta;
- * octan glatirameru.

W poniższej tabeli zostały szczegółowo przedstawione wytyczne.

Tabela 5.

Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego (leczenie I linii lub leczenie epizodów zaostrzeń)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<p>NHS/SCB 2014 [48]</p>	<p>Terapię IFN beta oraz GLA należy rozpocząć pod kontrolą lekarza neurologa z ośrodka zajmującego się leczeniem SM.</p> <p>Chory powinien wyrazić zgodę na leczenie przed rozpoczęciem terapii. Chorego należy zapoznać z kryteriami przerwania leczenia.</p> <p>IFN beta w rzutowo-remisyjnej postaci choroby</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 co najmniej 2 klinicznie definiowane rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat; 5 zdolność do przejścia co najmniej 10 m; 8 kobiety niestające się dziecko i niebędące w ciąży; 9 wiek powyżej 18 lat; 10 brak przeciwwskazań do zastosowania leczenia. <p>Kryteria przerwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 brak korzystnych zmian w częstości i uciążliwości występujących rzutów choroby w czasie 6 mies. fazy wstępnej terapii; 7 źle tolerowane działania niepożądane; 8 ciąża, karmienie piersią i próby poczęcia; 11 rozwój niezdolności do chodzenia utrzymującej się co najmniej 6 mies. spowodowanej rozwojem SM; 9 potwierdzona postać SPMS z widocznym wzrostem stopnia niepełnosprawności w czasie co najmniej 6 mies. 	<p>b/d</p> <p>b/d</p> <p>b/d</p>
	<p>Octan glatirameru w rzutowo-remisyjnej postaci choroby</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 co najmniej 2 klinicznie definiowane rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat; 7 zdolność do samodzielnego przejścia co najmniej 100 m; 10 kobiety niestające się o dziecko i niebędące w ciąży; 9 wiek powyżej 18 lat; 9 brak przeciwwskazań do zastosowania leczenia. 	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<p>CADTH 2013 [12]</p>	<p>Kryteria przerwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ⓐ brak korzystnych zmian w częstotliwości i uciążliwości występujących rzutów w czasie 6 mies. fazy wstępnej terapii; Ⓑ źle tolerowane działania niepożądane spowodowane podawaniem leku; Ⓒ ciąża, karmienie piersią i próby poronienia; Ⓓ rozwój niezdolności do chodzenia utrzymującej się co najmniej 6 mies. spowodowanej rozwojem SM; Ⓔ potwierdzona postać SPMS z widocznym wzrostem stopnia niepełnosprawności w czasie powyżej 6 miesięcy. <p>Wstępną farmakoterapię z wyboru u chorych na RRMS stanowią GLA lub IFN beta 1b. IFN beta 1b powinni być leczeni chorzy na RRMS, którzy nie wykazują odpowiedzi lub mają przeciwskazania do leczenia z udziałem GLA jako leczenia początkowego. Leczenie GLA należy zastosować w przypadku chorych na RRMS niewykazujących odpowiedzi lub mających przeciwskazania do leczenia z udziałem IFN beta 1b jako leczenia początkowego.</p> <p>Nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej u chorych z RRMS.</p>	<p>b/d</p>
<p>CEM Cat 2011 [21]</p>	<p>Pierwsza linia leczenia – leczenie modyfikujące przebieg choroby (dla CIS i RRMS):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ⓐ Interferon beta 1b podskórnym: 250 µg co drugi dzień; Ⓑ Interferon beta 1a domięśniowo: 30 µg/tydzień; Ⓒ Interferon beta 1a podskórnym: 22 lub 44 µg trzy razy w tygodniu; Ⓓ Octan glatirameru podskórnym: 20 mg/dobę; Ⓔ Fingolimod doustnie: 0,5 mg/dobę w nawracających formach SM. <p>W przypadku wystąpienia ostrego rzutu choroby zaleca się stosowanie:</p> <p>kortykosteroidów – metyloprednizolon p.o. lub i.v. 500 mg/dzień przez 5 kolejnych dni.</p> <p>U chorych z otrym zapaleniem nerwu wzrokowego zaleca się leczenie metyloprednizolonem i.v. 1000 mg/dzień przez 3 kolejne dni (z doustnym zwiększaniem dawki).</p>	<p>b/d</p>
<p>EFNS 2011 [73]</p>	<p>Stosowanie metyloprednizolonu i.v. 1000 mg/dzień przez 3 kolejne dni może być rozważane jako opcja alternatywna leczenia.</p> <p>U chorych, u których nie zaobserwowano efektów stosowania metyloprednizolonu można rozważyć terapię w maksymalnej dawce 2000 mg podawanej przez 5 kolejnych dni.</p> <p>W przypadku ciężkich rzutów choroby oraz niepowodzenia leczenia metyloprednizolonem rozważa się zastosowanie plazmoferezy.</p> <p>Nie zaleca się stosowania terapii alternatywnych w leczeniu ostrych rzutów choroby z uwagi na niewystarczające dowody</p>	<p>A*</p> <p>B**</p> <p>b/d</p> <p>C***</p> <p>B**</p> <p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<p>ABN 2009 [3]</p>	<p>naukowe.</p> <p>Leczenie modyfikujące przebieg choroby powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza neurologa, najlepiej specjalistę od SM.</p> <p>Rekomendowane leczenie modyfikujące przebieg choroby dla chorych leczonych ambulatoryjnie (EDSS nie większym niż 6,5) będących powyżej 18 roku życia.</p> <p>Leczenie nie jest rekomendowane dla kobiet w ciąży.</p> <p>Rzutowo-remisyjny przebieg choroby (chorzy doświadczili co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich dwóch lat) – zalecany jest interferon beta lub ocetan glatrameru.</p> <p>Terapia wymienionymi substancjami może być rozważona (po uprzednim przedyskutowaniu stosunku korzyści do ryzyka) także u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych z aktywną chorobą CIS od 12 miesięcy, u których wyniki badania MRI wskazują na wysokie prawdopodobieństwo rozwinięcia się SM; • chorych z jedynym rzutem choroby w ostatnich 2 latach, przy wynikach badania MRI wskazujących na ciągłą aktywność choroby; • chorych poniżej 18 r.ż. z RRMS. 	<p>b/d</p>
<p>EMSP 2008 [26]</p>	<p>Zalecenia dotyczące IFN beta:</p> <p>Nie podjęto decyzji, czy w przypadku leczenia IFN beta początkowo należy stosować wysoką częstość dawkowania.</p> <p>W przypadku podejrzanego niepowodzenia terapii zaleca się określenie miana przeciwciał neutralizujących.</p> <p>W przypadku wystąpienia wysokiego poziomu, w co najmniej dwóch pomiarach (według standardów laboratorium), terapia z zastosowaniem IFN beta powinna zostać przerwana. Należy rozpocząć inny rodzaj terapii.</p> <p>W przypadku klinicznie potwierzonego niepowodzenia leczenia, by podjąć decyzję o zmianie rodzaju leczenia, czekanie na wynik powtórnego testu poziomu przeciwciał neutralizujących nie jest konieczne.</p> <p>Nie ma obecnie żadnych dostępnych i sprawdzonych metod, które skutecznie i na stałe zmniejszają poziom przeciwciał neutralizujących.</p> <p>Zalecenia dotyczące czasu trwania terapii:</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia z zastosowaniem leków immunomodulujących oraz odbywanie regularnych kontroli neurologicznych, pod warunkiem, że efekt terapeutyczny leczenia nadal wydaje się wiarygodny (np. występuje wyraźna redukcja liczby rzutów choroby i stopnia nasilenia rzutów w porównaniu do fazy przed rozpoczęciem terapii lub redukcja narastania choroby) oraz gdy nie występują obniżające jakość życia chorego zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu. Dotychczas nie określono optymalnego czasu trwania immunoterapii.</p> <p>W ramach terapii modyfikującej przebieg choroby zalecane są:</p>	<p>b/d</p>
<p>NIMSS 2007</p>		<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<p>(47)</p>	<p> <ul style="list-style-type: none"> • GLA; • IFN beta 1a (podawany i.v. oraz s.c.); • IFN beta 1b; • mitoksantron; • natalizumab. <p>Decyzja dotycząca rodzaju stosowanego leczenia powinna być podjęta przez lekarza neurologa.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia IFN beta lub GLA powinno być rozważone jak najszybciej, po jednoznacznym rozpoznaniu SM o przebiegu aktywnym, rzutowym, a także powinno ono być rozważone w przypadku chorych, u których wystąpił tylko jeden rzut choroby, ale ryzyko rozwoju SM jest wysokie.</p> <p>Natalizumab jest zalecany u chorych, u których nie wystąpiła prawidłowa odpowiedź na leczenie bądź nie tolerują oni innego rodzaju leczenia SM.</p> <p>Leczenie mitoksantronem powinno być rozważone w przypadku wybranych chorych, u których dochodzi do progresji choroby lub chorych na wtórnie postępującą postać SM, u których dochodzi do progresji choroby, bez względu na to, czy rzuty choroby się pojawiają czy nie. Dostęp chorych do leków nie powinien być ograniczony ze względu na częstotść rzutów, wiek lub poziom niepełnosprawności.</p> <p>W czasie gdy ubezpieczyciel ocenia zasadność pokrycia kosztów dalszej terapii, nie należy przerywać leczenia, ponieważ stwarza to dla chorych zwiększone ryzyko nawrotu aktywności choroby.</p> <p>O ile nie wystąpi wyraźny brak korzyści z leczenia, nie powiniemy się niemożliwe do zaakceptowania zdarzenia niepożądane lub nie będą dostępne inne, skuteczniejsze terapie, kontynuowanie terapii powinno trwać przez czas nieokreślony.</p> <p>Leki zatwierdzone przez FDA w terapii SM, powinny być finansowane ze środków publicznych (tj. przez płatnika trzeciej strony), by umożliwić lekarzom i chorym wybór najkorzystniejszej terapii indywidulanej.</p> <p>Zmiana leczenia może nastąpić tylko w przypadku istnienia medycznych przesłanek.</p> <p>Żadna z terapii SM nie została zatwierdzona w przypadku kobiet starających się o dziecko, będących w ciąży lub karmiących piersią.</p> </p>	<p>n/d</p>
<p>NICE 2003 (49)</p>	<p>W przypadku epizodów <u>zaostrzeń</u> zalecane jest zastosowanie:</p> <p>kortykosteroidów w wysokiej dawce: metyloprednizolon i.v. 500 mg – 1 g/dzień, między 3. a 5. dniem lub metyloprednizolon p.o. 500 mg – 2 g, między 3. a 5. dniem.</p> <p>Stosowanie kortykosteroidów powinno się odbywać nie częściej niż 3 razy w roku, przez okres nie dłuższy niż 3 tygodnie.</p> <p>Interwencje wpływające na postęp choroby:</p> <p>Chorzy na RRMS, którzy spełniają kryteria opracowane przez Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów kwalifikują się do</p>	<p>A^a</p> <p>D^{aa}</p> <p>n/d</p> <p>HSC^{aaa}</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<p>AA 2002 [2]</p>	<p>leczenia schematem podziału ryzyka opracowanym przez <i>Health Service Circular 2002/04</i></p> <p>Chorych na SM należy poinformować, że kwas linolowy 17-23 g/dobę może zmniejszyć postęp niepełnosprawności</p> <p>Opcje terapeutyczne rekomendowane przez NICE do stosowania tylko w szczególnych okolicznościach (po rozważeniu ryzyka zastosowania, zastosowanie w badaniach klinicznych, zastosowanie przez ekspertów ze szczególną kontrolą działań niepożądanych)</p>	<p>A¹</p> <p>D^{1A}</p>
	<p>Leki stosowane w przypadkach epizodów zaostrzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁾ azatiopryna; ²⁾ mitoksantron; ³⁾ immunoglobuliny i.v.; ⁴⁾ plazmafereza (wymiana osocza); ⁵⁾ metyloprednizolon w wysokiej dawce, co 4 miesiące, przez krótki okres (1 – 9 dni). 	<p>A¹</p>
	<p>Z uwagi na brak doniesień naukowych świadczących o skuteczności, wytyczne NICE nie zalecają stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁾ cyklofosfamid; ²⁾ leków przeciwwirusowych; ³⁾ kładrybiny; ⁴⁾ długookresowej terapii kortykosteroidami; ⁵⁾ terapii tlenem hiperbarycznym; ⁶⁾ linomidu; ⁷⁾ napromieniania całego ciała; ⁸⁾ zasadowego białka mieliny. 	<p>A¹</p>
	<p>Immunizacja zalecana jest w związku z wysokim ryzykiem progresji choroby wywołanym infekcjami grypopodobnymi.</p>	
	<p>Glikokortykosteroidy: u chorych z zaostrzonymi epizodami możliwe jest odniesienie krótkotrwałych korzyści w szybkości poprawy funkcjonalności.</p>	<p>Poziom A*</p>
	<p>Nie wydaje się, aby krótkotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów mogło przynieść długoterminowe efekty.</p>	<p>Poziom B**</p>
	<p>Nie istnieją przekonujące dowody, że droga podawania i dawka glikokortykosteroidów mają znaczenie dla korzyści klinicznych, przynajmniej w dawkach, które zbadano.</p>	<p>Poziom C***</p>
	<p>Regularna terapia pulsacyjna glikokortykosteroidami może być użyteczna w długoterminowej terapii chorych na RRMS.</p>	<p>Poziom C***</p>
	<p>Interferon beta: u chorych na SM lub CIS z wysokim ryzykiem rozwinięcia SM redukuje częstość rzutów.</p>	<p>Poziom A*</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	U chorych na SM interferon beta wpływa korzystnie na nasilenie objawów choroby ocenianych za pomocą MRI, takich jak: zmiany ogniskowe w obrazach T2-zależnych MRI, prawdopodobnie także spowalnia progresję niepełnosprawności.	Poziom B**
	Należy rozważyć leczenie interferonem beta u chorych z wysokim ryzykiem rozwinięcia się klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (CDSM, ang. <i>clinically definite SM</i>) lub u chorych z RRMS lub SPMS, którzy wciąż doświadczają nawrotów choroby.	Poziom A*
	Istnieje możliwość, że niektórzy chorzy na SM (np. chorzy z dużą liczbą rzutów lub chorzy we wczesnym stadium SM) są lepszymi kandydatami do opisanej terapii interferonem beta, chociaż w tym momencie nie ma wystarczających dowodów potwierdzających tą tezę.	Poziom U#
	Jest prawdopodobne, że krzywa zależności od dawki ma wpływ na leczenie SM interferonem beta.	Poziom B**
	Droga podawania interferonu beta nie ma klinicznego znaczenia przynajmniej w odniesieniu do skuteczności działania.	Poziom B**
	Profil bezpieczeństwa różni się jednak w zależności od drogi podawania interferonu beta. Nie ma znanej klinicznej różnicy między interferonami beta, chociaż nie zostały jeszcze przebadane.	Poziom U#
	Terapia interferonem beta jest związana z produkcją przeciwciał neutralizujących.	Poziom A*
	Tempo produkcji przeciwciał neutralizujących prawdopodobnie jest mniejsze w terapii interferonem beta 1a niż interferonem beta 1b.	Poziom B**
	Efektywność biologiczna przeciwciał neutralizujących jest niepewna, chociaż ich obecność może być związana ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej terapii interferonem beta.	Poziom C***
	Różnica immunogenności IFN (interferonu) podawanego podskórnie i domięśniowo nie jest znana.	Poziom U#
	Użyteczność kliniczna pomiaru przeciwciał neutralizujących w terapii interferonem beta jest niepewna.	Poziom U#
	Octan glatirameru: redukuje częstość rzutów u chorych na RRMS.	Poziom A*
	Korzystny wpływ na nasilenie choroby mierzone rezonansem magnetycznym takie jak zmiany T2-zależne i prawdopodobnie trwale spowalnia postęp niesprawności chorych na RRMS.	Poziom C***
	Octan glatirameru należy wziąć pod uwagę w leczeniu wszystkich chorych z RRMS.	Poziom A*
	Azatiopryna: Zmniejsza częstość występowania rzutów SM.	Poziom C***
	Nie wykazano skuteczności w redukcji progresji niesprawności.	Poziom U#
	Kladyrybina: Redukuje liczbę ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem u chorych na SM o nawracającym	Poziom A*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Przebiegu:</p> <p>Kładrybina nie modyfikuje przebiegu choroby (nie redukuje częstości rzutów i nie spowalnia progresji choroby).</p> <p>Mitoksantron: Prawdopodobnie zmniejsza częstość rzutów u chorych na SM o nawracającym przebiegu.</p> <p>Potencjalna toksyczność mitoksantronu może przeważać korzyści kliniczne już na początku terapii.</p> <p>Może mieć korzystny wpływ na progresję choroby SM, chociaż korzyści kliniczne nie zostały jeszcze ustalone.</p> <p>Dożylna immunoglobulina: Możliwe, że zmniejsza częstość rzutów u chorych na RRMS</p> <p>Obecne dowody wskazują, że immunoglobulina i.v. jest mało skuteczna w odniesieniu do spowolnienia progresji choroby.</p> <p>Plazmafereza: Może być pomocna w leczeniu ciężkich i ostrych epizodów demielinizacji wcześniej pełnosprawnych chorych.</p> <p>Sulfasalazyna: Terapia sulfasalazyną nie dostarcza korzyści terapeutycznych w leczeniu SM</p>	<p>Poziom C***</p> <p>Poziom B**</p> <p>b/d</p> <p>Poziom C***</p> <p>Poziom C***</p> <p>Poziom C***</p> <p>Poziom C***</p> <p>Poziom B**</p>

*Skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga uwzględnienia co najmniej jednego przekonującego badania Klasy I (prospektywne, randomizowane, kontrolowane, z zamaskowaną oceną wyniku, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji) lub co najmniej dwóch zgodnych, przekonujących badań Klasy II (prospektywne, kohortowe, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji lub badanie randomizowane o jakości niższej niż w Klasie I)

**Prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga uwzględnienia co najmniej jednego przekonującego badania Klasy II lub co najmniej trzech zgodnych badań Klasy III (wszystkie inne badania kontrolowane (także badania nad naturalnym przebiegiem choroby oraz badania, w których chorzy sami dla siebie stanowią kontrolę), w reprezentatywnej populacji, gdzie ocena wyniku nie jest zależna od terapii chorego)

***Możliwie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga co najmniej dwóch przekonujących i zgodnych badań Klasy III #Niepełne lub sprzeczne dane. Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy terapia jest niesprawdzona.

^Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I (dowody z metaanalizy randomizowanych, kontrolowanych badań; dowody z co najmniej jednego randomizowanego badania) ^Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii IV (dowody z raportów lub opinii komisji eksperckich i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów) lub dowodów ekstrapolowanych z rekomendacji kategorii I, II (dowody z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji; dowody z co najmniej jednego quasi-eksperymentalnego badania) lub III (dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i kliniczno-kontrolne)

^^Okólniki służby zdrowia (ang. *Health Service Circular*) to formalne komunikaty wydawane przede wszystkim do kadry kierowniczej NHS, które zawierają zazwyczaj wymóg znacznego lub pilnego działania w sprawach istotnych dla polityki społecznej i zdrowia. Niektóre wydawane są wspólnie z lokalną władzą.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych [2, 3, 12, 21, 26, 47, 48, 49, 73]

3.10.1.2. Rekomendacje finansowe

Odnaleziono 15 rekomendacji dotyczących leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozianego ogółem bądź stwardnienia rozianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym w I linii leczenia lub w terapii bez określonej linii leczenia, z wyłączeniem rekomendacji dotyczących szybko rozwijającej się/bardzo aktywnej postaci RRMS (bez względu na linię leczenia).

Alemtuzumab:

- ⊕ Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* z roku 2014 dotycząca stosowania alemtuzumabu w leczeniu RRMS [51];
- ⊕ Rekomendacja *The National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE, Irlandzkie Narodowe Centrum Farmakoeconomiki) z 2014 roku dotycząca stosowania alemtuzumabu w leczeniu chorych na aktywną rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozianego [81];
- ⊕ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC; Szkockie Konsorcjum Leków) z 2014 roku dotycząca stosowania alemtuzumabu w leczeniu chorych na aktywną rzutowo-ustępującą postać stwardnienia rozianego [72];

Fingolimod:

- ⊕ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC; Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2011 roku, dotycząca zastosowania fingolimodu w leczeniu RRMS [53];

Interferony beta:

- ⊕ interferon beta 1a:
 - ⊕ Rekomendacja Komisji Przejrzystości działającej przy *Haute Autorité de Santé* (HAS) z 2012 roku, dotycząca stosowania interferonu beta 1a w leczeniu m.in. RRMS [35];
 - Rekomendacja Komisji Przejrzystości działającej przy *Haute Autorité de Santé* (HAS) z 2010 roku, dotycząca stosowania interferonu beta 1a w leczeniu m.in. RRMS [30];
 - ⊕ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2003 roku, dotycząca zastosowania interferonu beta 1a w leczeniu RRMS [70];
- ⊕ interferon beta 1b:

- Rekomendacja Komisji Przejrzystości działającej przy *Haute Autorité de Santé* (HAS) z 2014 roku, dotycząca stosowania interferonu beta 1b w leczeniu RRMS (dla dwóch produktów: Betaferon[®] i Extavia[®]) [31, 32];
- Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2007 roku, dotycząca zastosowania interferonu beta 1b w leczeniu RRMS [55];
- Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2007 roku, dotycząca zastosowania interferonu beta 1b w leczeniu RRMS [71];

Natalizumab:

- Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) z 2007 roku, dotycząca zastosowania natalizumabu w leczeniu RRMS [54];

Octan glatirameru:

- Rekomendacja Komisji Przejrzystości działającej przy *Haute Autorité de Santé* (HAS) z 2011 roku, dotycząca stosowania octanu glatirameru w leczeniu RRMS [34];
- Rekomendacja Komisji Przejrzystości działającej przy *Haute Autorité de Santé* (HAS) z 2010 roku, dotycząca stosowania octanu glatirameru w leczeniu RRMS [33];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* z 2002 roku dotycząca zastosowania interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu RRMS [50] (w poniższej tabeli rekomendacja ta została przedstawiona dwukrotnie – zamieszczono oddzielne opisy dla interferonu beta oraz dla octanu glatirameru).

Jedynie w przypadku rekomendacji wydanych przez PBAC w 2011 roku (fingolimod) i w 2007 roku (natalizumab) określono linię leczenia, w której rekomendowany jest lek. W pozostałych rekomendacjach nie wyszczególniono linii leczenia.

Trzy organizacje zarekomendowały finansowanie alemtuzumabu w leczeniu chorych na aktywną rzutowo-ustępującą postać stwardnienia rozsianego (NICE 2014, NCPE 2014, SCM 2014).

Jedna światowa organizacja medyczna rekomenduje finansowanie fingolimodu wśród chorych ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowo-remisyjnym (PBAC 2011).

Inną zalecaną substancją jest interferon beta 1a, który uzyskał pozytywną opinię HAS w 2012 oraz 2010 roku (dla dwóch leków, w których interferon beta 1a stanowi substancję czynną i są one rekomendowane w tym samym wskazaniu), a także pozytywną

rekomendację SMC 2003. Interferon beta 1b natomiast otrzymał w 2014 roku rekomendację HAS, które utrzymują pozytywną rekomendację dla dwóch leków w ramach terapii RRMS, w których interferon beta 1b stanowi substancję czynną. Tymczasem dwie organizacje: PBAC i SMC (obydwie z 2007 roku), wydały negatywne opinie dotyczące tej substancji. Uzasadnieniem negatywnych opinii był między innymi brak wystarczających dowodów naukowych na efektywność kosztową leku. Z kolei organizacja NICE w 2002 roku, z uwagi na niewystarczające korzyści kliniczne oraz wysoki koszt leczenia, wydała negatywną opinię dla interferonów beta ogółem.

Natalizumab uzyskał pozytywną opinię w leczeniu stwardnienia rozsianego przez 1 organizację – PBAC 2007.

Organizacja HAS w 2010 i 2011 roku wydała pozytywne rekomendacje dotyczące octanu glatirameru, natomiast organizacja NICE w 2002 roku, z uwagi na niewystarczające korzyści kliniczne oraz wysoki koszt leczenia, wydała negatywną opinię dla octanu glatirameru.

Opracowanie wszystkich odnalezionych rekomendacji zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego ogółem lub o przebiegu rzutowo-remisyjnym

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Alemtuzumab		
NICE 2014 [51]	Pozytywna	alemtuzumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na aktywną postać RRMS (w zakresie pozwolenia dopuszczenia do obrotu)
NCPE 2014 [81]	Pozytywna	alemtuzumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na aktywną postać RRMS
SCM 2014 [72]	Pozytywna	alemtuzumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na aktywną postać RRMS

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Fingolimod		
PBAC 2011 [53]	Pozytywna	<p>Przy spełnieniu kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowozdiagnozowane CD RRMS; • leczenie ambulatoryjne; • 2 lub więcej rzutów choroby w okresie ostatnich 2 lat; • diagnoza potwierdzona obrazem MRI mózgu i/lub rdzenia kręgowego <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja leczenia chorych na CD RRMS uprzednio przyjmujących fingolimod; • brak progresji niepełnosprawności podczas uprzedniej terapii fingolimodem; • postępowanie zgodne z zaleceniami lekarskimi oraz tolerancja leczenia podczas uprzedniej terapii fingolimodem.
Interferon beta 1a		
HAS 2012 [35]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • interferon beta 1a jest rekomendowany w leczeniu chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacyjnym występującym wraz z czynnym stanem zapalnym przy wykluczeniu odmiennego rozpoznania oraz jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju CDMS, u osób chorych na RRMS definiowanego jako co najmniej 2 rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat; • produkt Rebif® dopuszczono na listę leków refundowanych.
HAS 2010 [30]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • interferon beta 1a jest rekomendowany do leczenia chorych na stwardnienie rozsiane, populacja docelowa została określona w badaniach klinicznych - chorzy którzy doświadczyli co najmniej dwóch rzutów choroby w czasie ostatnich trzech lat bez widocznej progresji choroby między rzutami.
SMC 2003 [70]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • interferon beta 1a zalecany jest w leczeniu wybranych chorych na RRMS w ramach świadczenia gwarantowanego opracowanego w oparciu o umowy pomiędzy producentem a krajowym organem wykonawczym.
Interferon beta 1b		
HAS 2014 [31, 32]	Pozytywna	<p>HAS rekomenduje utrzymanie IFN beta 1b (Betaferon®, Extavia®) na liście leków refundowanych w poniższych wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym stanem zapalnym, jeżeli jest on na tyle poważny, aby uzasadnione było leczenie podawanymi dożylnie kortykosteroidami oraz pod warunkiem, że odmienne rozpoznanie zostało wykluczone, a także jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju CDMS; • leczenie chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat; • leczenie chorych na aktywną wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego, potwierdzoną występowaniem rzutów choroby.
PBAC 2007 [55]	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • nie ma wystarczających dowodów, które potwierdziłyby efektywność kliniczną i opłacalność refundacji interferonu beta 1b.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2007 [71]	Negatywna	W leczeniu chorych ze stwierdzonym: <ul style="list-style-type: none"> ☛ 1 ogniskiem demielinizacyjnym; ☛ aktywnym procesem zapalnym uzasadniającym użycie kortykosteroidów; ☛ wysokim ryzykiem rozwoju CDSM.
Interferony beta		
NICE 2002 [50]	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Interferon beta nie jest rekomendowany do stosowania u chorych na stwardnienie rozsiane; ☛ brak zasadności dla pozytywnej rekomendacji dla leczenia interferonem beta ze względu na niewystarczające korzyści kliniczne oraz wysoki koszt leczenia.
Natalizumab		
PBAC 2007 [53]	Pozytywna	☛ natalizumab jest rekomendowany do leczenia chorych powyżej 18 roku życia na stwardnienie rozsiane w przebiegu rzutowo-remisyjnym w leczeniu początkowym i jako kontynuacja leczenia w leczeniu ambulatoryjnym.
Octan glatirameru		
HAS 2011 [34]	Pozytywna	☛ octan glatirameru jest rekomendowany do leczenia chorych, którzy doświadczyli co najmniej jednego epizodu klinicznego i u których ryzyko rozwoju choroby jest wysokie.
HAS 2010 [35]	Pozytywna	☛ octan glatirameru jest rekomendowany do leczenia chorych ze stwardnieniem rozsiałym o przebiegu rzutowo-remisyjnym, którzy doświadczyli co najmniej dwóch ataków zaburzenia neurologicznego w ciągu ostatnich dwóch lat w leczeniu ambulatoryjnym.
NICE 2002 [50]	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> ☛ octan glatirameru nie jest rekomendowany do stosowania u chorych na stwardnienie rozsiane; ☛ brak zasadności dla pozytywnej rekomendacji dla leczenia octanem glatirameru ze względu na niewystarczające korzyści kliniczne oraz wysoki koszt leczenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [30, 31, 32, 33, 34, 35, 50, 51, 53, 54, 55, 70, 71, 72, 81]

3.10.2. Zalecenia i rekomendacje polskie

3.10.2.1. Zalecenia kliniczne

Nie odnaleziono aktualnych polskich wytycznych leczenia stwardnienia rozsianego. Odnaleziono natomiast dokument opisujący aktualne standardy postępowania w terapii SM. Dokument został opracowany przez zespół ekspertów pod przewodnictwem prof. Jacka Losy pt. „Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego” z 2010 r. [40], w którym sformułowano opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu RRMS oraz ogólne zalecenia dotyczące stosowania terapii w SM, jednak bez wyszczególnienia linii leczenia.

W leczeniu ostrych rzutów choroby zalecane jest stosowanie:

- * kortykosteroidów i.v.: metyloprednizolonu – 500-1 000 mg/dobę przez 3-7 dni we wlewie kroplowym. Dodatkowo można uzupełnić prednizonem p.o. w dawce początkowej 60 mg/dobę przez kilka tygodni, stopniowo zmniejszając dawkę;
- * kortykosteroidów p.o. (w łagodniejszych przypadkach): prednizonu względnie metyloprednizolonu.

W zakresie leczenia pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego podawanie metyloprednizolonu dożylnie charakteryzuje się wyraźną przewagą nad doustną formą podania tego leku.

W leczeniu modyfikującym przebieg RRMS zalecane jest stosowanie następujących cząsteczek:

- * interferon beta 1a;
- * interferon beta 1b;
- * octan glatirameru.

Rekomendowane jest, aby w trakcie leczenia immunomodulującego oceniać efekty kliniczne terapii takie jak: częstość występowania rzutów, progresja choroby oraz wpływ leczenia na wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.

W przypadku niskiej skuteczności terapeutycznej leków zaleca się:

- * zwiększenie dopuszczalnej dawki leku (w przypadku interferonów), wyłącznie gdy leczenie rozpoczęto od niższej dawki;
- * zmianę rodzaju stosowanej terapii (interferon na octan glatirameru lub odwrotnie);
- * zastosowanie leczenia natalizumabem.

Według informacji zawartych w dokumencie wskazaniem do stosowania natalizumabu jest:

- * brak skuteczności terapii interferonem beta (chorzy leczeni, u których wystąpił co najmniej 1 rzut choroby oraz wykazujący w badaniu MRI przynajmniej 9 ognisk T2 lub przynajmniej 1 ognisko wzmacniające gadoliną);
- * postać choroby o wysokiej aktywności (2 lub więcej ciężkich rzutów choroby oraz 1 lub więcej ognisk w obrazie MRI wzmacniających się gadoliną lub istotny wzrost obszaru ognisk T2 w porównaniu z badaniem poprzednim).

W dokumencie wskazane zostały również opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu objawowym charakterystycznych dla SM oznak, tj. spastyczności, zmęczenia, bólu związanego z chorobą oraz dysfunkcji pęcherza moczowego. Substancje czynne stosowane w przypadku każdego z tych objawów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Leczenie objawowe oznak SM

Objaw	Zakres leczenia
Spastyczność	<ol style="list-style-type: none"> 1) Leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> * baklofen; * tizanidyna; * pochodne benzodiazepiny (klonazepam, relanium). 2) Metody interwencyjne (stosowane w ciężkich przypadkach): <ul style="list-style-type: none"> * miejscowe podanie toksyny botulinowej; * blokada fenolowa lub alkoholowa nerwów obwodowych. 3) Fizjoterapia.
Dysfunkcja pęcherza moczowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) Nadmierna aktywność wypieracza pęcherza: leki przeciwcholinergiczne (oksybutynina). 2) Zatrzymanie moczu: <ul style="list-style-type: none"> * leki parasympatykomimetyczne (neostygmina, pilokarpina); * cewnikowanie pęcherza. 3) Nokturia: desmopresyna.
Zmęczenie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Amantadyna; 2) Modafinil; 3) Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.
Ból związany z SM	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ostre: <ul style="list-style-type: none"> * karbamazepina; * benzodiazepiny; * gabapentyna. 2) Przewlekłe: <ul style="list-style-type: none"> * amitryptylina; * karbamazepina.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [40]

3.10.2.2. Rekomendacje finansowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów dotyczących finansowania leków w leczeniu SM w I linii:

Octan glatirameru:

- * Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce (AOTM) nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 roku [6];
- * Rekomendacja Prezesa AOTM nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 roku [4];

Interferon beta 1a:

- * Rekomendacja Prezesa AOTM nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 roku [8];
- * Rekomendacja Prezesa AOTM nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 roku [5].

Interferon beta 1b:

- * Rekomendacja Prezesa AOTM nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 roku [9];
- * Rekomendacja Prezesa AOTM nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 roku [7].

W odnalezionych dokumentach wydanych przez AOTM obecnie rekomendowanymi lekami w terapii chorych na SM jest octan glatirameru, interferon beta 1a oraz interferon beta 1b.

Na podstawie dokumentów wydanych w roku 2014, wszystkie z wymienionych powyżej leków są rekomendowane do objęcia finansowaniem w ramach obecnie istniejącego Programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)* we wskazaniu leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM. Prezes Agencji rekomenduje wydawanie ich chorym w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie oraz bez ograniczenia czasowego pod warunkiem skuteczności terapii.

Z uwagi na wydłużenie czasu refundowanego leczenia w ramach obecnie funkcjonującego Programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego* powyżej 60 miesięcy ww. lekami, rekomendacje wydane dla produktów leczniczych z wyjątkiem leku Betaferon® zostały wydane pod warunkiem zapewnienia korzystniejszych warunków zakupu leków dla świadczeniodawców, ze względu na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat.

W 2012 roku zrekomendowana została zmiana sposobu finansowania octanu glatirameru na finansowanie w ramach obecnie funkcjonującego Programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego* zamiast finansowania w ramach Programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru*.

Obecnie (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 22 sierpnia 2014 roku, aktualne na dzień 1 września 2014 r.* [52]) octan glatirameru oraz interferony beta objęte są finansowaniem w ramach Programu lekowego: *Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*.

Nie odnaleziono innych leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego.

Szczegółowe podsumowanie informacji zawartych w rekomendacji znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Polskie rekomendacje dotyczące leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu MS

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacje
Octan glatirameru		
Prezes AOTM 2014 [6]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowany do objęcia refundacją octanu glatirameru (Copaxone®) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy; * skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została potwierdzona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem spowalnia postęp choroby i niepełnosprawności chorych; * w opinii Prezesa wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców, ze względu na brak efektywności kosztowej ocenianej terapii oraz znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat.
Prezes AOTM 2012 [4]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowany do objęcia finansowaniem w ramach obecnie funkcjonującego Programu lekowego <i>Leczenie stwardnienia rozsianego</i>, zamiast w ramach Programu lekowego <i>Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru</i>; * efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniono podobnie do innych leków refundowanych w tym wskazaniu przy znacznie niższych kosztach.
Interferon beta 1a		
Prezes AOTM 2014 [8]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif® (interferon beta 1a) we wskazaniu: leczenie chorych z postacią SM przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35)” w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w okresie dłuższym niż 60 miesięcy, pod warunkiem potwierdzenia w każdym przypadku, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne; * Prezes uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający dla zapewnienia efektywności kosztowej terapii, w związku z czym wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniobiorców; * wprowadzenie wnioskowanej zmiany do programu lekowego polegającej na wydłużeniu terapii ponad 60 miesięcy, nie może się wiązać z zastrzeżeniem kryteriów włączenia chorych do programu.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacje
Prezes AOTM 2014 [5]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex® (interferon beta 1a), w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej; * zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu RRMS. Leczenie immunomodulujące powinno zostać rozpoczęte jak najszybciej oraz kontynuowane do czasu gdy jest ono skuteczne. Wcześniejsze przerwanie terapii powoduje szybki nawrót choroby oraz pogorszenie się stanu u ponad 70% chorych; * w opinii Prezesa wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców, ze względu na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat.
interferon beta 1b		
Prezes AOTM 2014 [9]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Extavia® (interferon beta 1b) w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5, w programie lekowym „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy; * zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu RRMS zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego; * Prezes zwraca uwagę na konieczność przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny instrumentu podziału ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową terapii.
Prezes AOTM 2014 [7]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta 1b) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” i wydawanie go chorym w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w ramach tego programu powyżej 60. miesiąca terapii we wskazaniu: u chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; * długoterminowa terapia IFN beta 1b w SM opóźnia progresję choroby do postaci wtórnie postępującej, może zmniejszać średnią częstość rzutów oraz spowalnia postępowanie stopnia niepełnosprawności.

Zródło: opracowanie własne na podstawie [4, 5, 6, 7, 8]

3.10.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W Polsce leczenie chorych na RRMS w I linii oparte jest przede wszystkim na programie lekowym obejmującym interferony beta oraz octan glatirameru.

Do programu w I linii leczenia kwalifikowani są chorzy w wieku od 12 lat z rozpoznaną rzutową postacią stwardnienia rozsianego zdiagnozowaną na podstawie kryteriów McDonald'a oraz obrazu rezonansu magnetycznego, przed i po kontraście. W przypadku rozpoznania postaci

rzutowej SM, następnym kryterium jest wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowego ogniska GD+ (oznaczonego gadoliną), w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją. Chorzy muszą uzyskać co najmniej 10 punktów w systemie kwalifikacji, który został szczegółowo opisany w tabeli poniżej (punkt 3, Tabela 9).

Dla osób dorosłych należąca dawka interferonu beta 1a wynosi 44 µg podskórnie lub 30 µg domięśniowo w zależności od stopnia tolerancji 1 lub 3 razy w tygodniu. Dawka interferonu beta 1b wynosi 0,25 mg podskórnie co 2 dni. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg dawka początkowa interferonu beta wynosi ¼ dawki należącej dla osoby dorosłej w momencie rozpoczęcia leczenia i zwiększana jest, aby po miesiącu osiągnąć dawkę należną tj. ½ dawki należącej osoby dorosłej. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 30 kg dawka początkowa interferonu beta wynosi ½ dawki należącej osoby dorosłej w momencie rozpoczęcia leczenia i zwiększana jest, aby po miesiącu osiągnąć dawkę należną osoby dorosłej.

Octan glatirameru podawany jest w dawce 20 mg podskórnie 1 raz na dobę zarówno u dzieci od 12 r.ż., jak i u dorosłych.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji chorych, sposób podawania poszczególnych substancji oraz badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9.
Program lekowy – leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1 Leczenia interferonem beta:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek od 12 roku życia; rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010); łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3; pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2 Leczenia octanem glatirameru:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek od 12 roku życia; rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3; 	<p>1. Dawkowanie interferonu beta</p> <p>1.1. Dawkowanie u osób dorosłych:</p> <p>Dawka należna wynosi w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> interferonu beta 1a: 250 µg podskórnym co drugi dzień; interferonu beta 1a: 44 µg podskórnym - w zależności od tolerancji 3 razy w tygodniu lub 30 µg domięśniowo - w zależności od tolerancji raz w tygodniu. <p>Dawkowanie zależy od Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>1.2. Dawkowanie u dzieci i młodzieży:</p> <ol style="list-style-type: none"> u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/4 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną dla dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg (1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej) należy osiągnąć po miesiącu leczenia; u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała powyżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną równą dawce dla osoby dorosłej należy osiągnąć po miesiącu leczenia. <p>2. Dawkowanie octanu glatirameru u dzieci od 12 r.ż. oraz u dorosłych:</p> <p>Zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> badania biochemiczne w tym oceniające funkcję nerek, wątroby, tarczycy; badanie ogólne moczu; morfologia krwi z rozmazem; rezonans magnetyczny przed i po kontraście; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; wzrostowe potencjały wywołane (WPW), jeśli wymagane podczas ustalania rozpoznania; w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są: <ol style="list-style-type: none"> u dorosłych: przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące; u dzieci i młodzieży: kontrola co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące; rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu - po każdym 12 miesiącach leczenia;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIÓRCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Do programu włączeni są również pacjenci, bez konieczności ponownej kwalifikacji, którzy zostali z niego wyłączeni od 1 stycznia 2014 r. ze względu na wpływ maksymalnego sześciomiesięcznego okresu leczenia immunomodulującego lekami zawartymi w przedmiotowym programie i spełniający w momencie wyłączenia kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>1.4. Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 5.1.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <p>2.1 Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nadwrażliwość na interferon beta; b) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; c) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy lub więcej powyżej normy); d) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy); e) depresja nie poddająca się leczeniu; f) próby samobójcze; f) padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego; g) wystąpienie leukopenii (poniżej 3 000/μl); h) istotna klinicznie niedokrwistość; i) ciąża; j) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu 	<p>dobę.</p>	<p>BADANIA OCENIAJĄCE SKUTECZNOŚĆ LECZENIA I UMOŻLIWIĄCE KONTYNUACJĘ LECZENIA W PROGRAMIE wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorych, danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rzeczonych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ŚWIADCZENIOBIÓRCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczniczego.</p> <p>2.2. Przeciwwskazania do stosowania octanu glatirameru (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol; b) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; c) ciąża; d) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>3. Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta i octanem glatirameru:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) czas trwania choroby: <ul style="list-style-type: none"> 0 - 3 lat - 6 pkt 3 - 6 lat - 4 pkt powyżej 6 - 2 pkt 2) liczba rzutów choroby w ostatnim roku: <ul style="list-style-type: none"> 3 i więcej - 5 pkt 1-2 rzuty - 4 pkt brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt brak rzutów - 1 pkt 3) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczęciu leczenia): <ul style="list-style-type: none"> EDSS 0-2 – 6 pkt EDSS 2,5-4 – 5 pkt EDSS 4,5-5 – 2 pkt <p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>4.1. Leczenie interferonem beta:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na interferon beta - ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka); 2) przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOWIORY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;</p> <p>3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji);</p> <p>4) ciąża;</p> <p>5) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy lub więcej powyżej normy potwierdzone badaniami kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia);</p> <p>6) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);</p> <p>7) istotne klinicznie zmiany skórne;</p> <p>8) zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:</p> <p>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,</p> <p>b) leukopenia poniżej 3000/μl,</p> <p>c) limfopenia poniżej 1000/μl,</p> <p>d) trombocytopenia poniżej 75000/μl</p> <p>- potwierdzone badaniami kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia;</p> <p>9) depresja niepoddająca się leczeniu;</p> <p>10) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego;</p> <p>11) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>4.2 Leczenie octanem glatirameru:</p> <p>1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;</p> <p>2) przejście w postać wformie postępująca – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;</p> <p>3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji);</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIÓRCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) istotne klinicznie zmiany skórne;</p> <p>5) ciąża;</p> <p>6) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>5. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>5.1. Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.) oraz</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+);</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>5.2. Kryteria kontynuacji leczenia:</p> <p>1) terapia interferonem beta lub octanem glatirameru może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 4 i kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1;</p> <p>2) leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnąta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia;</p> <p>3) po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</p>		

Zródło: Opracowanie własne na podstawie [50]

4. Interwencja - alemtuzumab

W dniu 12 września 2013 roku produkt leczniczy Lemtrada® uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej u chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Genzyme Therapeutics Ltd. Produkt leczniczy Lemtrada® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 12 mg [14].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) alemtuzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L 01 XC 04 [56].

4.1. Działanie leku

Mechanizm działania terapeutycznego produktu leczniczego Lemtrada® w przypadku stwardnienia rozsianego nie został w pełni wyjaśniony. Jednakże badania wskazują na oddziaływanie o charakterze immunomodulacyjnym w drodze zmniejszenia liczebności i odtworzenia populacji limfocytów, w tym:

- ⊕ zmianę po leczeniu: liczebności, odsetka i właściwości niektórych podgrup limfocytów;
- ⊕ zwiększenie udziału podgrupy regulatorowych limfocytów T;
- ⊕ zwiększenie udziału podgrupy limfocytów T oraz B pamięci;
- ⊕ przejściowy wpływ na składniki odporności wrodzonej (tj. neutrofile, makrofagi, komórki NK) [14].

Obniżenie liczby limfocytów T oraz B w krwioobiegu wywoływane przez produkt leczniczy Lemtrada® i następujące po nim odtworzenie populacji może zmniejszać ryzyko nawrotu choroby, co ostatecznie opóźnia jej progresję [14].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Lemtrada® (alemtuzumab) jest wskazany do stosowania:

- * u dorosłych chorych na SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym stwardnienia rozianego (RRMS) w celu zmniejszenia częstości nawrotów i spowolnienia lub cofnięcia narastania niepełnosprawności [14].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Lemtrada® to 12 mg na dobę w postaci infuzji dożylniej przez 2 kursy leczenia:

- * początkowy kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (całkowita dawka 60 mg).
- * drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 miesięcy po początkowym kursie leczenia [14].

Sposób podania

Przed wykonaniem infuzji konieczne jest rozcieńczenie produktu leczniczego Lemtrada®. Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci infuzji dożylniej trwającej około 4 godziny [14].

Obserwacja chorych

Zgodnie z zaleceniami leczenie powinno być prowadzone przez 2 kursy z zastosowaniem okresu obserwacji bezpieczeństwa leku, począwszy od początku leczenia do upływu 48 miesięcy od ostatniej infuzji [14].

Premedykacja

Przez wszystkie 3 pierwsze dni każdego kursu leczenia, bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego Lemtrada®, należy stosować u chorych premedykację kortykosteroidami. W badaniach klinicznych, u chorych stosowano premedykację z użyciem 1 000 mg metyloprednizolonu przez pierwsze 3 dni każdego kursu leczenia produktem leczniczym Lemtrada®. Dodatkowo można również rozważyć zastosowanie przed podaniem produktu leczniczego Lemtrada® premedykacji z użyciem leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych.

U wszystkich chorych, od pierwszego dnia każdego kursu leczenia, należy wprowadzić

doustną profilaktykę zakażenia wirusem *Herpes sp.* i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Lemtrada®. W badaniach klinicznych chorym podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub preparat równoważny. Pominiętych dawek nie należy podawać tego samego dnia, w którym podawana jest dawka planowa [14].

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozlanego*, ponadto poddano analizie zagraniczne i polskie rekomendacje, zalecenia polskie i wytyczne zagraniczne.

Niezbędne jest w tym miejscu również wskazanie celu leczenia SM, którym jest zahamowanie rozwoju choroby poprzez eliminację powstawania nowych ognisk choroby (pomiędzy rzutami) oraz zmniejszenie częstotliwości występowania rzutów.

Nie odnaleziono żadnych aktualnych wytycznych leczenia SM w Polsce, natomiast aktualną praktykę kliniczną w RRMS definiują przede wszystkim *Program lekowy leczenia stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)*, w ramach którego dostępne są: interferon beta 1a, interferon beta 1b oraz octan glatirameru [50].

W ramach tego programu finansowane jest leczenie chorych powyżej 12. roku życia z RRMS zdiagnozowanego na podstawie kryteriów McDonald'a i badania MRI, przed i po kontraście oraz uzyskanie co najmniej 10 pkt. według punktowego systemu kwalifikacji, który oceniał czas trwania choroby, postać choroby, liczbę rzutów w ostatnim roku oraz stan neurologiczny w okresie międzyczutowym. W przypadku rozpoznania postaci rzutowej SM, kolejnym kryterium jest wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowego ogniska GD+, w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją.

W publikacji pt. „*Stwardnienie rozlane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*” opracowanej przez zespół ekspertów pod przewodnictwem profesora Jacka Losy, kierownika Zakładu Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, zaleca się stosowanie IFN beta 1a, IFN beta 1b oraz octanu glatirameru w leczeniu modyfikującym przebieg RRMS.

Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia RRMS także zalecają stosowanie IFN beta 1a, IFN beta 1b i octanu glatirameru.

Rekomendacje zagraniczne dotyczące leczenia RRMS zalecają (bez wyszczególnienia linii leczenia) stosowanie IFN beta 1a i IFN beta 1b, fingolimodu, natalizumabu oraz octanu glatirameru.

Odnaleziono rekomendacje Prezesa AOTM, które pozytywnie opiniowały stosowanie interferonu beta 1a oraz 1b, a także octanu glatirameru.

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla alemtuzumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (dorośli chorzy na RRMS, wcześniej nieleczeni) stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- ⊗ **interferon beta 1a;**
- ⊗ **interferon beta 1b;**
- ⊗ **octan glatirameru.**

5.1. Interferon beta 1a

Interferon beta 1a jest substancją czynną zawartą w dwóch preparatach dostępnych na polskim rynku:

Avonex® (podmiot odpowiedzialny: Biogen Idec) dostępny jest w postaci proszku (o barwie białej do złamanej bieli) z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 30 µg (6 MIU - mili jednostki międzynarodowe) interferonu beta 1a. Po rozpuszczeniu w fiolce znajduje się 1,0 ml roztworu o stężeniu 30 µ/ml. interferonu beta 1a [16].

Rebif® (podmiot odpowiedzialny: Merck Serono S.p.A.) dostępny jest w ampułkostrzykawkach w dawkach: 22 µg (6 MIU), 44 µg (12 MIU) w roztworze do wstrzykiwań [17].

Według klasyfikacji ATC interferon beta 1a należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunostymulujące, interferony, o kodzie: L03 AB07 [16, 17].

5.1.1. Działanie leku

Interferony należą do grupy białek wytwarzanych przez komórki eukariotyczne w odpowiedzi na zakażenie wirusowe lub działanie innych czynników biologicznych. Interferony są cytokinami pośredniczącymi w aktywności przeciwwirusowej, antyproliferacyjnej i immunomodulacyjnej. Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibroblasty i makrofagi. Interferon beta 1a ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenny ludzki interferon beta, przez co ulega glikozylacji tak samo jak naturalne białko [16; 17].

Lek wykazuje działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni ludzkich komórek. Wiązanie to daje początek złożonej kaskadzie reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji wielu produktów i markerów genowych takich jak: MHC (ang. *major histocompatibility complex* – główny kompleks zgodności tkankowej) klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki interferonu beta 1a, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia [16].

Dokładny mechanizm działania interferonu beta w stwardnieniu nie został jednak w dalszym ciągu szczegółowo zbadany [16, 17].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Avonex[®] ma następujące wskazania do stosowania:

- ⊗ u chorych ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SM) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami, (spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów);
- ⊗ u chorych, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego.

Produkt należy odstawić u chorych, u których rozwinie się postępujące SM [16].

Rebif® wskazany jest w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej ilości rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat. Nie udowodniono skuteczności produktu u chorych z wtórnie przewlekłą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów [17].

5.1.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu

Leczenie interferonem beta 1a należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii SM.

W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego zalecana dawka produktu Avonex® wynosi 30 µg (1 ml roztworu) raz w tygodniu we wstrzyknięciu domięśniowym [16].

Natomiast zalecana dawka produktu Rebif® wynosi 44 µg podawana we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu, z kolei dawka 22 µg zalecana jest u chorych nietolerujących wyższych dawek interferonu [17].

W początkowym leczeniu interferonem beta dawkę należy stopniowo zwiększać w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych [16, 17].

Premedykacja: w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem interferonu beta zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu [16, 17].

5.2. Interferon beta 1b

Interferon beta 1b jest substancją czynną zawartą w dwóch preparatach dostępnych na polskim rynku:

Betaferon® (podmiot odpowiedzialny: Bayer Schering Pharma AG) dostępny jest w postaci proszku (sterylny, barwy białej lub prawie białej) z rozpuszczalnikiem (chlorek sodowy) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolce. Każda fiołka zawiera 300 µg (9,6 MIU) rekombinowanego interferonu beta 1b, a w 1 ml przygotowanego roztworu znajduje się 250 µg (8 MIU) rekombinowanego interferonu beta 1b [18].

Extavia® (podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited) dostępny jest w postaci proszku (barwy białej lub zbliżonej do białej) z rozpuszczalnikiem (chlorek sodu) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolkach. Każda fiołka zawiera 300 µg (9,6 MIU) rekombinowanego interferonu beta 1b, a w 1 ml przygotowanego roztworu znajduje się 250 µg (8 MIU) rekombinowanego interferonu beta 1b [18].

Według klasyfikacji ATC interferon beta 1b należy do grupy farmakoterapeutycznej: interferony immunomodulujące o kodzie ATC: L03 AB 08 [18].

5.2.1. Działanie leku

Interferony należą do grupy białek wytwarzanych przez komórki eukariotyczne w odpowiedzi na zakażenie wirusowe lub działanie innych czynników biologicznych. Interferony są cytokinami pośredniczącymi w aktywności przeciwwirusowej, antyproliferacyjnej i immunomodulacyjnej. Interferon beta 1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta 1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadome jest jednak, że zdolność interferonu beta 1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami znajdującymi się na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta 1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów, które są mediatorami działań biologicznych interferonu beta 1b. Ponadto interferon beta 1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta 1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi [18].

5.2.2. Zarejestrowane wskazanie

Interferon beta 1b wskazany jest w leczeniu chorych:

- Ⓢ z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie poprzez dożylny podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u chorych występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego ;
- Ⓢ z remitująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;

- ☉ z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami [18].

5.2.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu

Leczenie interferonem beta 1b należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii SM.

Zalecana dawka interferonu beta 1b wynosi 250 µg (8,0 MIU) tj. 1 ml przygotowanego roztworu, podawana podskórnie co drugi dzień. W początkowym okresie leczenia zwykle zaleca się stopniowe zwiększanie dawki. Podawanie interferonu beta 1b należy rozpocząć od dawki 62,5 µg (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 µg (1,0 ml) co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień [18].

Nie zaleca się leczenia chorych z remitująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby [18].

5.3. Octan glatirameru

Substancją czynną produktu leczniczego Copaxone® (podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Limited) jest octan glatirameru. Dostępny jest on w ampułkostrzykawkach w postaci roztworu do wstrzykiwań. 1 ml tego roztworu zawiera 20 mg octanu glatirameru, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady.

Według klasyfikacji ATC octan glatirameru należy do grupy farmakoterapeutycznej: inne cytokiny i produkty immunomodulujące, o kodzie: L03 AX13 [20].

5.3.1. Działanie leku

Mechanizm działania octanu glatirameru u chorych ze stwardnieniem rozlanym nie został dokładnie poznany. Uważa się, że produkt ten działa poprzez modyfikację procesów

odpornościowych. Po podaniu octanu glatirameru dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych [20].

5.3.2. Zarejestrowane wskazanie

Octanu glatirameru wskazany jest do zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u chorych leczonych ambulatoryjnie z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat [20].

Octanu glatirameru nie powinno się stosować u chorych z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą [20].

5.3.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu

Zalecana dawka octanu glatirameru u dorosłych chorych wynosi 20 mg (jedna ampułkostrzykawka) raz na dobę, we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsce wstrzyknięcia powinno być codziennie zmieniane w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa miejscowego podrażnienia. Samodzielne wstrzyknięcia przez chorego zaleca się wykonywać w brzuch, ramiona, biodra lub uda [20].

6. Wybór komparatorów do analizy klinicznej

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [65] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [81] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, w przypadku odnalezienia dowodów naukowych umożliwiających porównanie bezpośrednie z co najmniej jednym z wybranych komparatorów nie zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie z pozostałymi komparatorami. Natomiast

w przypadku braku danych bezpośrednich zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Butchera z co najmniej jednym z potencjalnych komparatorów.

7. Analiza systemu refundacji

7.1. Sposób finansowania komparatorów

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że interferon beta 1a, interferon beta 1b oraz octan glatirameru wydawane są bezpłatnie w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego*, regulowanego *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.* [52]. Leki te finansowane są w leczeniu chorych z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

W poniższej tabeli (Tabela 10) przedstawiono produkty lecznicze zawierające substancje czynne wybrane jako potencjalne komparatory, które dostępne są w ramach wyżej wspomnianego *Programu lekowego* wraz informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną hurtową brutto, wysokością limitu finansowania i poziomem odpłatności.

Tabela 10.
Ceny refundowanych preparatów interferonu beta 1a, interferonu beta 1b oraz octanu glatirameru

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
IFN beta 1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10	
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml	4 wstrz.	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10	
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4084,37	4288,59	4288,59	Bezpłatnie
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4004,99	4205,24	4205,24	
IFN beta 1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	1024.5, Interferonum beta 1b	3057,48	3210,35	3210,35	
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fioł.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	1024.5, Interferonum beta 1b	2862,00	3005,10	3005,10	Bezpłatnie
Octan glatirameru	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	1061.0, Glatirameri acetat	3780,00	3969,00	3969,00	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [52]

7.2. Sposób finansowania alemtuzumabu

Po przeprowadzeniu przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że alemtuzumab nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 roku* [52].

Wnioskowanym sposobem finansowania alemtuzumabu jest *Program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego*, w ramach którego lek ten będzie stosowany u chorych wcześniej nieleczonych.

8. Przegląd systematyczny

8.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez PubMed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa alemtuzumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and*

Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB). Zwrócono się także z prośbą do Zamawiającego o udostępnienie okresowych danych dotyczących bezpieczeństwa (PSUR, ang. *periodic safety update report*).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 8.3.2, 8.4.2.

8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

8.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na stwardnienie rozsiane¹⁰) oraz interwencji badanej (alemtuzumab). Nie zawężono strategii wyszukiwania do punktów końcowych, komparatorów ani metodyki, co zwiększyło czułość strategii i pozwoliło na jej zastosowanie zarówno w I etapie przeglądu (badania wtórne) oraz w II etapie przeglądu (badania pierwotne). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Podczas przeszukiwania bazy Medline zastosowano deskryptor All Fields, natomiast w bazie The Cochrane Library zastosowano deskryptory, które umożliwiały wyszukiwane zapytań jedynie w abstrakcie (ab, ang.

¹⁰ w celu zwiększenia czułości strategii zastosowano zapytania odnoszące się do populacji chorych pozwalające na odnalezienia publikacji, w których opisani są chorzy na stwardnienie rozsiane o różnym przebiegu

abstract), tytule (ti, ang. *title*) i słowach kluczowych (kw, ang. *key words*). Z kolei w bazie Embase poza deskryptorami ab, ti i kw zastosowano także deskryptor tw (ang. *text word*). Zastosowanie powyższych deskryptorów pozwala na ograniczenie liczby trafień, przy jednoczesnym zachowaniu systematyczności przeglądu.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej i nazwy handlowej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.

8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹¹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [65]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy wcześniej nieleczeni ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;
- ⊗ **interwencja:** alemtuzumab podawany dożylnie w dawce 12 mg zgodnej z ChPL (*Charakterystyką Produktu Leczniczego*) Lemtrada®;

¹¹ przeglądy spełniające kryteria Cook [24]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

- * **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹² z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- * **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii;
- * **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- * **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

8.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – z wyjątkiem CENTRAL¹³) odnaleziono 655 publikacji w formie tytułów i streszczeń.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 32 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne – *Garnock-Jones 2014* [86] oraz *Menge 2014* [87] spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 8.7.

Z uwagi, iż odnaleziono wyłącznie dwa przeglądy systematyczne, które spełniły kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych. Ponadto, w przeglądach zidentyfikowano dodatkowe ograniczenia: przegląd *Garnock-Jones 2014* objął swym zakresem czasowym wyszukiwania badania

¹² przeglądy spełniające kryteria Cook [24]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

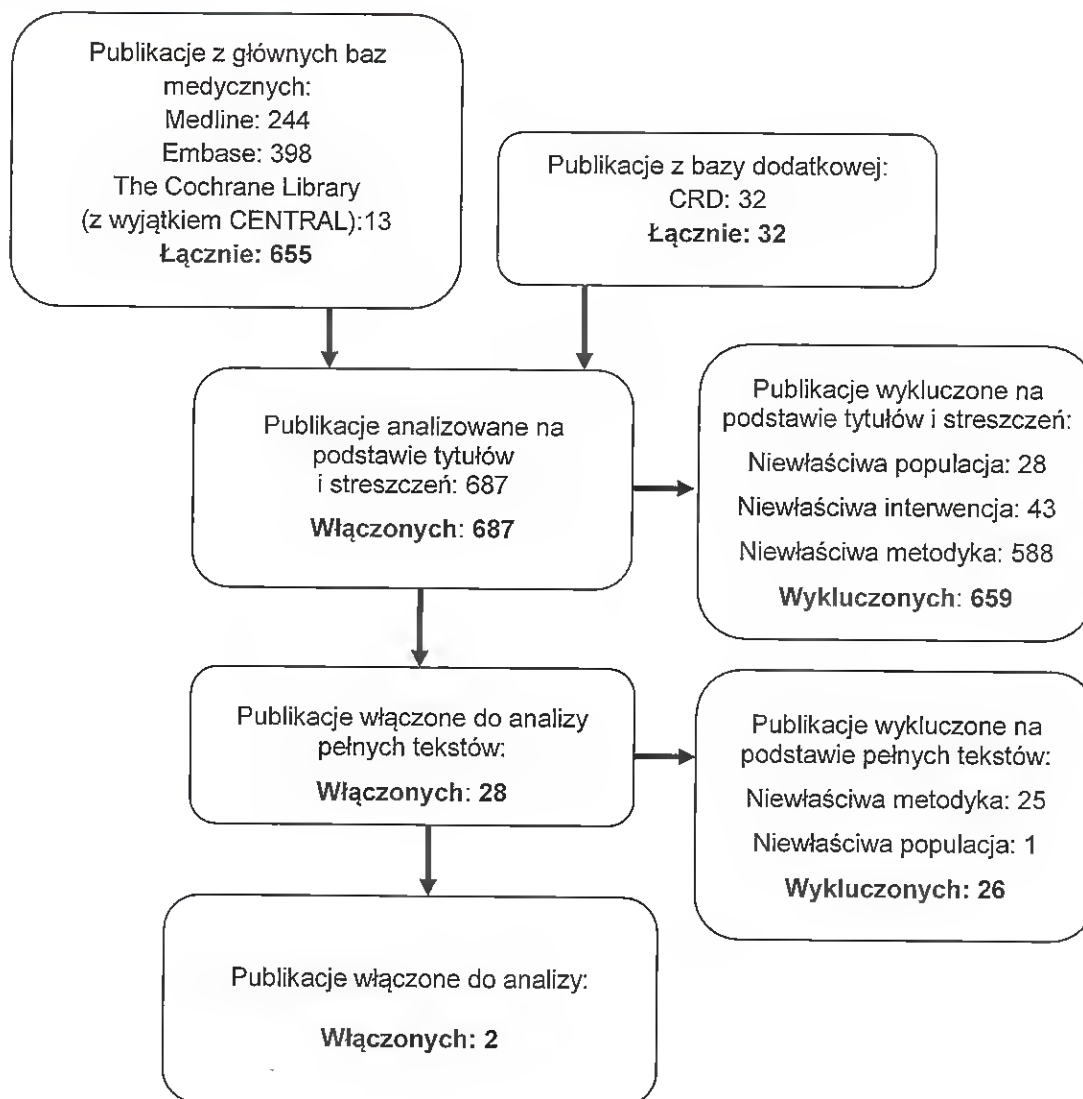
¹³ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza zawierająca wyłącznie badania pierwotne

opublikowane nie później niż do końca stycznia 2013 roku, co więcej uwzględniono w nim wyniki m.in. z publikacji w formie abstraktów. Natomiast w przeglądzie *Menge 2014* nie zamieszczono strategii wyszukiwania badań oraz wyniki z badania *CAMMS223* przedstawiono łącznie dla dawek ALM 12 i 24 mg.

Ponadto pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cook przeglądy te odbiegają metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych oraz dodatkowej bazie informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [61]

8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2. Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla alemtuzumabu w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Ze względu na dużą liczbę trafień w rejestrze *The U.S. National Institutes of Health* zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku a także do populacji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami lub badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji w przypadku braku badań bezpośrednich z co najmniej 1 potencjalnym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.

8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*

design - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy wcześniej nieleczeni ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;
- ⊗ **interwencja:** alemtuzumab podawany dożylnie w dawce 12 mg zgodnej z ChPL Lemtrada®;
- ⊗ **komparator:**
 - interferon beta 1a podawany podskórnie (s.c.) w dawce 44 µg lub i.m. w dawce 30 µg (dawkowanie zgodne z *Programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego*);
 - interferon beta 1b s.c. w dawce 0,25 mg (dawkowanie zgodne z *Programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego*);
 - octan glatirameru s.c. w dawce 20 mg/dobę (dawkowanie zgodne z *Programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego*);
 - w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie;
 - brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.
- ⊗ **punkty końcowe:** bez ograniczeń;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹⁴), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

¹⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:**
 - inny niż wyżej wymieniony tj. interferony lub octan glatirameru (w przypadku odnalezienia badań bezpośrednio porównujących opiniowaną interwencję z co najmniej jednym z wybranych komparatorów);
 - n/d (w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących opiniowaną interwencję z wybranymi komparatorami);
 - n/d (w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa).
- ⊗ **punkty końcowe:** nie wykluczano abstraktów i badań ze względu na punkty końcowe;
- ⊗ **metodyka:** opracowania wtórne, opisy przypadków tzw. *case-series*, badania jednoramienne bez oceny bezpieczeństwa opiniowanej interwencji, badania jednoramienne dotyczące komparatorów, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

8.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase i The Cochrane Library – wyłącznie CENTRAL) odnaleziono 678 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 46 publikacje;
 - ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 643 publikacje;
 - ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 2 publikacje.
-

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji.

Włączono następujące badania eksperymentalne porównujące alemtuzumab z interferonem beta 1 b:

- * badanie CAMSS223 (publikacje: Coles 2012 [91], Coles 2011 [90], Coles 2008 [89], Graves 2013 [93], Daniels 2014 [92]);
- * badanie CARE MS I (publikacja Cohen 2012 [88]).

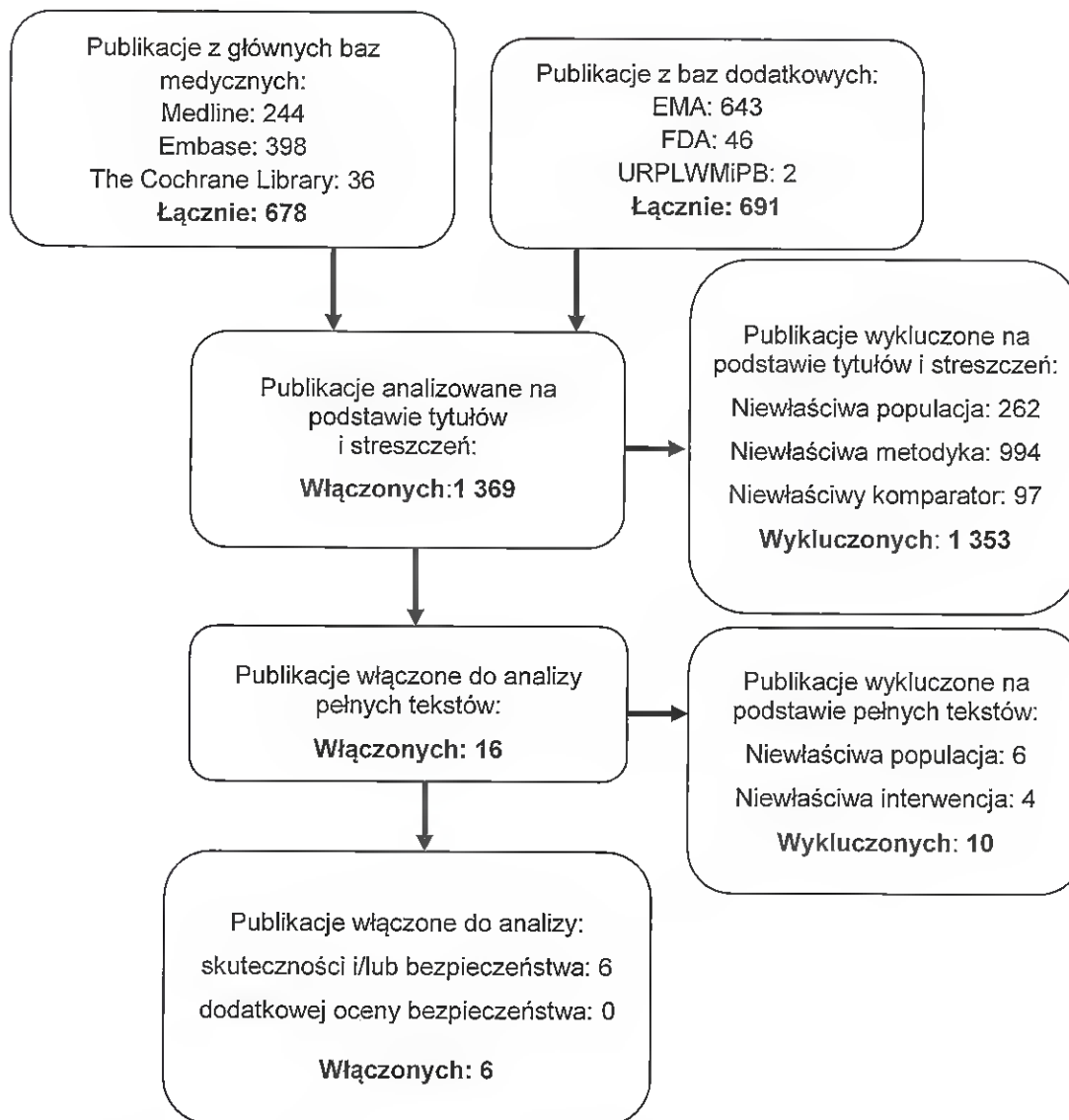
W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej. Dla leku Lemtrada[®] ze względu na niedawno wydaną pozytywną opinię EMA zatwierdzającą jego stosowanie (12.09.2013 r.) nie został jeszcze opracowany okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PSUR) w analizowanym wskazaniu.

Analiza dodatkowa (Rozdział 8.13) zostanie przeprowadzona na podstawie *Charakterystyk Produktów Lecznicych* leków Lemtrada[®], Avonex[®] i Rebi[®], a także na podstawie danych z badań włączonych, dla których nie określano istotności statystycznej różnic między grupami, ale mają znaczenie w ocenie efektywności terapii (Rozdział 8.13.1).

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 7 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane) i 6 badań trwających, przed rekrutacją, w fazie rekrutacji chorych lub po zakończonej rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [61]

8.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniano pod kątem spełniania kryteriów Cook [24]. W załączniku 12.6 (Tabela 79) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [37]. W załączniku 12.6 przedstawiono wzór skali (Tabela 80).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [29] (wzór skali w tabeli Tabela 81).

8.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania alemtuzumabu oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak rzutu choroby) obliczano parametr względny iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny RD (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (CI, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. kumulacja niepełnosprawności w czasie leczenia) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)¹⁵ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT

¹⁵ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie szansy wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 11.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

8.7. Charakterystyka i wnioski z włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie dwa przeglądy systematyczne (*Garnock-Jones 2014*, *Menge 2014*), które poddano szczegółowej analizie. Przegląd *Garnock-Jones 2014* obejmuje swym wyszukiwaniem okres do stycznia 2013 roku, w przeglądzie *Menge 2014* nie wskazano okresu wyszukiwania.

W raporcie wykorzystano jedynie wyniki dotyczące alemtuzumabu w analizowanej dawce, czyli 12 mg, zastosowanego w populacji uprzednio nieleczonych chorych na RRMS.

Omawiane przeglądy systematyczne wskazują, że alemtuzumab charakteryzuje statystycznie istotna przewaga w zakresie skuteczności klinicznej oraz poprawy jakości życia w porównaniu z IFN beta 1a oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Przy czym w obu przeglądach zwrócono uwagę na fakt, iż stosowanie ALM może wiązać się z zaburzeniami autoimmunologicznymi tarczycy oraz infekcjami.

Wyniki z przeglądów wraz ze wskazaniem przeszukanych baz oraz informacją o okresie objętym wyszukiwaniem badań przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 12.
Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<p><i>Garnock Jones</i> 2014 [86]</p>	<p>Medline – okres od 1946 do 31 stycznia 2013 roku, Embase – okres od 1996 do 31 stycznia 2013 roku, listy referencji z literatury przedmiotu, strony internetowe i bazy badań klinicznych, w tym producenta leku oraz instytucji regulujących</p>	<p>Do analizy włączono 3* badania RCT dla porównania ALM IV vs IFN beta 1a SC: badanie <i>CARE MS I</i> – publikacja <i>Cohen 2012</i>, publikacje w formie abstraktu <i>Havrdova 2013</i> oraz <i>Gupta 2012</i>; badanie <i>CAMMS223</i> – publikacje <i>Coles 2008</i> oraz <i>Coles 2012</i>.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <p>³ w ramach badania <i>CAMMS223</i> wyniki częstości rzutów, odsetka chorych z jakimkolwiek rzutem oraz częstości stalego narastania niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy wskazują na statystycznie istotną przewagę ALM w porównaniu z IFN beta 1a, u chorych wcześniej nieleczonych;</p> <p>⁴ w ramach badania <i>CARE MS I</i> wyniki u chorych wcześniej nieleczonych dotyczące częstości rzutów, czasu do pierwszego rzutu, odsetka chorych wolnych od nawrotu po 2 latach, odsetka chorych wolnych od rzutów i stalego narastania niepełnosprawności wskazują na statystycznie istotną przewagę ALM w porównaniu z IFN beta 1a;</p> <p>⁵ w ramach badania <i>CARE MS I</i> na podstawie oceny obrazów MRI wykazano, iż dla odsetka chorych z nowymi ogniskami demielinizacyjnymi oznaczonymi gadolinem oraz z nowymi lub powiększonymi ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych, a także zmiany odsetka frakcji miąższu mózgu wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę ALM w porównaniu z IFN beta 1a, u chorych wcześniej nieleczonych;</p> <p>⁶ w ramach badania <i>CARE MS I</i> wyniki uzyskane z wykorzystaniem kwestionariusza do oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Functional Assessment of Multiple Sclerosis</i>) wskazują na statystycznie istotną przewagę ALM w porównaniu z IFN beta 1a, u chorych wcześniej nieleczonych;</p> <p>⁷ na podstawie długookresowej obserwacji wykazano, iż w ciągu pierwszego roku po zakończeniu badania <i>CARE MS I</i> utrzymano osiągnięte wyniki dotyczące skuteczności;</p> <p>⁸ długookresowe wyniki dla uczestników <i>CAMMS223</i> wskazały na wyższą skuteczność ALM w porównaniu do IFN beta 1 w czasie 60 mies. obserwacji (ARR istotnie statystycznie niższy w grupie ALM w porównaniu do IFN beta 1a).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <p>⁹ zdarzenia niepożądane odnotowano u ponad 90% chorych w obu badanych grupach przy czym większość zdarzeń miała łagodne do umiarkowanego nasilenia, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 18% chorych otrzymujących ALM oraz 14% przyjmujących IFN beta 1a (badanie <i>CARE MS</i>).</p>

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<p>Menge 2014 871</p>	<p>b/d</p>	<p>Do analizy włączono 3* badania RCT dla porównania ALM IV vs IFN beta 1a SC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁾ badanie CARE MS / – publikacja Cohen 2012; ²⁾ badanie CAMMS223** – publikacje Coles 2008, Coles 2011 oraz Coles 2012. 	<p>f);</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁾ w długim okresie obserwacji uczestników badania CARE MS / częstość zdarzeń niepożądanych w grupie ALM oraz IFN beta 1a były zbliżone; ²⁾ wskazano, iż stosowanie ALM może być związane z autoimmunologicznymi zaburzeniami, szczególnie tarczycy, oraz infekcjami które, w ramach badania CARE MS / odnotowywano częściej w porównaniu z grupą IFN beta 1a; ³⁾ dla okresu 5-letniej obserwacji uczestników badania CAMMS223 wskazano na utrzymujący się korzystny profil bezpieczeństwa ALM. <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁾ alemtuzumab jest skuteczną terapią aktywnej postaci RRMS, ma korzystny profil bezpieczeństwa, ale jego stosowanie związane jest ze zwiększonym ryzykiem chorób autoimmunologicznych i infekcji; ²⁾ skuteczność kliniczna utrzymuje się w perspektywie długoterminowej; ³⁾ ALM przedstawia lepsze wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu do IFN beta 1a w populacji chorych uprzednio nieleczonych; ⁴⁾ wygodny sposób dawkowania ALM może poprawić jakość życia oraz poziom stosowania się chorych do zaleceń w czasie leczenia, przy czym konieczne jest monitorowanie ryzyka reakcji autoimmunologicznych. <p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁾ w ramach badania CARE MS / wyniki ARR, odsetka chorych wolnych od nawrotu po 2 latach, odsetka chorych wolnych od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (także w ocenie zmian obrazów MRI), a także zmian ocenianych za pomocą MRI jakich jak: zmiany odsetka frakcji mięszu mózgu i odsetka chorych z nowymi ogniskami demielinizacyjnymi oznaczonymi gadolinem oraz z nowymi lub powiększonymi ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych wskazują na statystycznie istotną przewagę ALM w porównaniu z IFN beta 1a, u chorych wcześniej nieleczonych. <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁾ w ramach badania CARE MS / najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ALM były reakcje związane z podaniem leku (90% chorych) oraz infekcje (67%), natomiast w grupie IFN beta 1a reakcje w miejscu podania (47%) oraz infekcje (45%); ²⁾ na podstawie badania CARE MS / wskazano, iż zdarzenia niepożądane

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
			<p>związane z autoimmunologicznymi zaburzeniami tarczycy nastąpiły u 18% chorych leczonych ALM oraz 6% leczonych IFN beta 1a.</p> <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ³⁾ alemtuzumab jest lekiem o wysokiej sile działania. Jednakże, istniejące zdarzenia niepożądane związane z wtórnymi zaburzeniami autoimmunologicznymi nie są jeszcze w pełni zrozumiałe z perspektywy ich patogenezy; ⁴⁾ efekty kliniczne terapii alemtuzumabem są niezwykle trwale i utrzymują się nawet 5 lat po ostatniej infuzji; ⁵⁾ zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach są istotne klinicznie.

*w przeglądzie przedstawiono również badanie CARE MS II obejmujące chorych uprzednio leczonych, jednakże nie zostało ono uwzględnione w niniejszym raporcie, ponieważ jego zakres nie obejmował analizy ALM w takiej populacji

**wyniki z badania CAMMS223 przedstawione łącznie dla ALM w dawce 12 mg oraz 24 mg nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ jego zakres obejmował jedynie dane odnoszące się do dawki 12 mg

Źródło: opracowanie własne

8.8. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono dwa badania eksperymentalne (*CAMMS223*, *CARE MS I*). Badania te były randomizowane i pojedynczo zaślepienie, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ALM (alemtuzumab) względem IFN beta 1a. Badanie *CAMMS223* było pojedynczo zaślepienie natomiast badanie *CARE MS I* zostało zaślepienie poprzez pojedyncze zamaskowanie badacza (ang. *rater masked*). Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach randomizowanych miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (ang. *superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność populacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 3 i 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

W badaniu *CAMMS223* całkowity czas obserwacji chorych trwał 80,6 miesiąca, natomiast w badaniu *CARE MS I* 24 miesiące.

We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy ze zdiagnozowaną postacią rzutowo - remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS). Do badania *CAMMS223* włączano chorych wcześniej nieleczonych, u których objawy choroby wystąpiły nie wcześniej niż na 3 lata przed włączeniem do badania oraz wystąpiły co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania. Do badania *CARE MS I* włączano chorych, u których objawy choroby wystąpiły co najmniej 5 lat przed włączeniem do badania oraz wystąpiły co najmniej dwa rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat w tym co najmniej jeden rzut w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do badania.

Liczebność populacji w badaniu *CAMMS223*, *CARE MS I* wynosiła odpowiednio: 334 i 581.

W badaniu *CARE MS I* stosowaną interwencją był ALM i.v. podawany przez 5 kolejnych dni w pierwszym miesiącu i przez 3 kolejne dni w 12. miesiącu badania. W badaniu *CAMMS223* część chorych dodatkowo przyjęła 3. cykl ALM w 24. miesiącu. W badaniu *CAMMS223* ALM stosowany był w dawce wynoszącej 12 mg lub 24 mg (zgodnie z ChPL Lemtrada® uwzględniono jedynie dawkę 12 mg), natomiast w badaniu *CARE MS I* w dawce 12 mg., lek podawano dożylnie.

Komparatorem w tych badaniach był IFN beta 1a s.c. podawany 3 razy w tygodniu do momentu ustalenia dawki. Dawka IFN beta 1a wynosiła 44 µg podawana podskórną. W badaniu *CAMMS223* po 36 miesiącach większość chorych nie kontynuowała leczenia alemtuzumabem. Spośród chorych leczonych alemtuzumabem w dawce 12 mg, którzy kontynuowali uczestnictwo w badaniu, między 48. a 60. miesiącem 4 chorych powtórzyło 1

cykl ALM, a między 60. a 72. miesiącem 4 chorych przyjęło 1 cykl ALM. Należy jednak mieć na względzie, że wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu, podczas przedłużenia okresu obserwacji mogli stosować interferon beta 1a, octan glatirameru lub inne leki modyfikujące przebieg choroby.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 12.5).

Tabela 13.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Intervencja ALM i.v.	Komparator IFN beta 1a
CAMMS223	RCT, pojedynczo zaslepione; wielośrodkowe, międzynarodowe, IIIA, <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	80,6 mies. (ostatni chory rozpoczął leczenie we wrześniu 2004 roku)	Diagnoza RRMS na podstawie kryteriów McDonald'a; chorzy wcześniej nieleczeni; występowanie symptomów choroby nie wcześniej niż 36 mies. przed włączeniem do badania; co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat; wyniki w skali EDSS równe 3 lub mniejsze (zakres skali od 0 do 10, im większy wynik tym wyższy stopień niepełnosprawności); co najmniej jedna powiększająca się zmiana widoczna w 1-4 miesięcznym badaniu rezonansu magnetycznego czaszki; czas trwania choroby ≤3 lata	Grupa badana (ALM 12 mg + ALM 24 mg): N=223 Grupa kontrolna: N=111	12 mg lub 24 mg przez 5 kolejnych dni w 1 mies. i przez 3 kolejne dni w 12. i 24. mies. badania (podanie w 24. mies. za zgodą lekarza jeśli poziom komórek CD4+ wyniósł ≥100 x 10 ⁶ komórek na litr)	IFN beta 1a s.c. w dawce 44 µg 3 x w tygodniu do momentu ustalenia dawki
						<p>Premedykacja:</p> <p>Metylprednizolon i.v. 1 g przez 3 dni na początku badania i w 12. i 24. mies. Niektórzy chorzy otrzymywali leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe według uznania badacza</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ALM i.v.	Komparator IFN beta 1a
CARE-MS I	RCT, pojedynczo zaslepienie, zamaskowane (ang. <i>rafer-masked</i>), wielośrodkowe, międzynarodowe, IIa, <i>superiority</i>	Jadad: 4/5	24 mies. (2 lata)	Diagnoza RRMS na podstawie kryteriów McDonald'a trwające ≤5 lat; chorzy 18-55 r.z.; ≥2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku; wyniki w skali EDSS równe 3 lub mniejsze; wyniki badania rezonansu magnetycznego czaszki świadczące o chorobie SM	Grupa badana: N=386 Grupa kontrolna: N=195	ALM 12 mg/dobę i.v. przez 5 kolejnych dni w mies. 1. i przez 3 kolejne dni w 12. mies. badania	IFN beta 1a s.c. w dawce 44 µg 3 x w tyg. do momentu ustalenia dawki
						<p>Premedykacja:</p> <p>Metylprednizolon i.v. w dawce 1 g przez 3 dni na początku badania i w 12. mies.</p> <p>Leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe za zgodą lekarza neurologa. Po zmianie protokołu w styczniu 2009 roku, chorzy leczeni ALM otrzymywali dodatkowo acyklowir p.o. 200 mg 2 x/dobę w czasie infuzji ALM i przez 28 dni później w celu profilaktyki wystąpienia infekcji opryszczki</p>	

Źródło: opracowanie własne

8.8.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym:

W badaniu CAMMS223 oceniano następujące punkty końcowe:

- * częstość rzutów (w czasie 36 i 80,6 m-cy);
- * roczna częstość rzutów (w czasie 36 i 80,6 m-cy);
- * ocena niepełnosprawności:
 - ~ stałe narastanie niepełnosprawności (w czasie 36 lub 80,6 m-cy);
 - ~ redukcja narastania niepełnosprawności (w czasie 36 m-cy);
 - ~ zmiana oceny w skali EDSS (w czasie 36, 60 i 80,6 m-cy);
- * częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności – aktywność choroby (w czasie 36 m-cy);
- * zmiany w obrazie MRI (w czasie 36 m-cy):
 - ~ zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI;
 - ~ zmiana objętości mózgu w obrazie MRI;
- * zmiana widzenia w niskim kontraście (w czasie 36 m-cy):
 - ~ zmiana wrażliwości na kontrast;
 - ~ czas do utrwalonej poprawy wrażliwości na kontrast o 0,30 jednostek logarytmicznych (poprawa utrzymująca się przez 3 miesiące i 6 miesięcy);
 - ~ czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące i 6 miesięcy);
- * zdarzenia i działania niepożądane (w czasie 36 i 60 m-cy).

W badaniu CARE MS I oceniano następujące punkty końcowe w czasie 24 m-cy:

- * częstość rzutów;
- * roczna częstość rzutów;

-
- ⊗ ocena niepełnosprawności:
 - narastanie niepełnosprawności;
 - zmiana oceny w skali EDSS;
 - ⊗ częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby);
 - ⊗ ocena w skali MSFC;
 - ⊗ zmiany w obrazie MRI:
 - zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI;
 - zmiana frakcji miąższu mózgu w obrazie MRI;
 - nowe lub powiększone ogniska demielinizacyjne w obrazie MRI;
 - ⊗ zdarzenia niepożądane.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie punktów końcowych analizowanych w poszczególnych badaniach (Tabela 14) oraz definicje tych punktów końcowych (Tabela 15).

Tabela 14.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy		CAMMS223	CARE MS I
Rzuty SM	Częstość rzutów	Oceniano w czasie 36 i 80,6 m-cy	Oceniano w czasie 24 m-cy
	Roczna częstość rzutów (ARR, ang. <i>annual relapse rate</i>)	Oceniano w czasie 36 i 80,6 m-cy	Oceniano w czasie 24 m-cy
Ocena niepełnosprawności	Stale narastanie niepełnosprawności	Oceniano w czasie 36 lub 80,6 m-cy	Oceniano w czasie 24 m-cy
	Redukcja narastania niepełnosprawności	Oceniano w czasie 36 m-cy	Nie oceniano
Częstość rzutów i stale narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby)	Zmiana oceny w skali EDSS	Oceniano w czasie 36, 60 i 80,6 m-cy	Oceniano w czasie 24 m-cy
	Zmiana oceny w skali MSFC	Oceniano w czasie 36 m-cy	Oceniano w czasie 24 m-cy
Zmiany w obrazie MRI	Ocenia aktywności choroby w skali MSFC	Nie oceniano	Oceniano w czasie 24 m-cy
	Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI	Oceniano w czasie 36 m-cy	Oceniano w czasie 24 m-cy
	Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI	Oceniano w czasie 36 m-cy	Nie oceniano
	Zmiana frakcji miąższu mózgu w obrazie MRI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 24 m-cy
	Nowe lub powiększone ogniska demielinizacyjne w obrazie MRI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 24 m-cy
Zmiana widzenia w niskim kontraście	Zmiana wrażliwości na kontrast	Oceniano w czasie 36 m-cy	Nie oceniano
	Czas do utrwalonej poprawy wrażliwości na kontrast o 0,30 jednostek logarytmicznych (poprawa utrzymująca się przez 3 miesiące i 6 miesięcy)	Oceniano w czasie 36 m-cy	Nie oceniano
	Czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące i 6 miesięcy)	Oceniano w czasie 36 m-cy	Nie oceniano
Profil bezpieczeństwa		Oceniano w czasie 36 i 60 m-cy	Oceniano w czasie 24 m-cy

Źródło: opracowanie własne

Tabela 15.
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej alemtuzumabu względem interferonu beta 1a

Badanie	Definicja	Istotność kliniczna
Rzuty SM		
Częstość rzutów		
CAMMS223	Rzut SM definiowany jest jako pojawienie się nowych lub nasilenie już istniejących objawów neurologicznych z obiektywną zmianą w badaniach neurologicznych przypisywaną stwardnieniu rozsianemu, trwającą przez co najmniej 48 godzin, z normalną temperaturą ciała, poprzedzone co najmniej 30 dniami stabilności klinicznej	Obraz kliniczny choroby odznacza się przede wszystkim nawracającymi rzutami choroby, redukcja częstości rzutów jest więc klinicznie istotna.
CARE MS I	Rzut SM definiowany jest jako pojawienie się nowych lub nasilenie już istniejących objawów neurologicznych przypisywanych stwardnieniu rozsianemu, trwające co najmniej 48 godzin, bez gorączki, poprzedzone co najmniej 30 dniami stabilności klinicznej z obiektywną zmianą w badaniu neurologicznym ocenianym przez badacza (z zastosowaniem maskowania)	
Roczna częstość rzutów (ARR)		
CAMMS223	Roczna częstość rzutów (ARR) to średnia liczba rzutów występujących w ciągu roku; obliczano średnią roczną częstość w okresie obserwacji	
CARE MS I		
Ocena niepełnosprawności		
Stałe narastanie niepełnosprawności		
CAMMS223	Wzrost o co najmniej 1,5 punktu w przypadku chorego, u którego wartość początkowa EDSS wynosiła 0 oraz wzrost o co najmniej 1,0 punkt w przypadku chorego, u którego wartość początkowa EDSS wynosiła co najmniej 1. Wyniki były potwierdzone dwukrotnie w czasie 6 miesięcy	Klinicznie istotna redukcja niepełnosprawności to redukcja wyniku w skali EDSS o co najmniej 1,0 punkt, stabilna przez kolejne 6 miesięcy.
CARE MS I	Wzrost o co najmniej 1 punkt (lub 1,5 punktów w przypadku chorego, u którego wartość początkowa EDSS wynosiła 0) potwierdzony w ciągu 6 miesięcy	
Redukcja narastania niepełnosprawności		
CAMMS223	Narastanie niepełnosprawności jest oceniane za pomocą skali EDSS.	
Zmiana oceny w skali EDSS		
CAMMS223	Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność chorego: od 0 – bez niesprawności, do 10 – zgon chorego z powodu stwardnienia rozsianego. Skala EDSS obejmuje 8 podskal funkcyjnych, opisujących sprawność poszczególnych układów: widzenia, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdkowego, układu czucia, funkcji zwieraczy, wyższych	

Badanie	Definicja	Istotność kliniczna
CARE MS I	<p>czynności mózgowych. W zakresie każdej z podskal chory otrzymuje punkty w zależności od sprawności danej funkcji, obecności lub braku deficytów neurologicznych. Na podstawie uzyskanych wartości oblicza się końcową wartość EDSS, która zwykle odpowiada najwyższej wartości punktowej uzyskanej w jednej z podskal [83].</p> <p>Im niższa punktacja w skali EDSS tym mniejszy stopień niepełnosprawności</p>	
Częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby)		
CAMMS223		Brak danych o istotności klinicznej, jednak ze względu na to, iż jest to punkt końcowy złożony z punktów klinicznie istotnych
CARE MS I	Aktywność choroby to złożony punkt końcowy definiowany jako częstość rzutów i stałe narastającą niepełnosprawność	uznано, iż punkt ten najprawdopodobniej także jest klinicznie istotny.
Ocena w skali MSFC		
CARE MS I	<p>MSFC – złożona skala czynności w stwardnieniu rozsianym. Test MSFC obejmuje następujące składniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) czas przejścia 25 stóp (7,6 m) – TWT 25 (ang. <i>foot timed walk test</i>) [78] (ocenie podlegały 2 próby); b) próba wkładania 9 patyczków w otworki – 9-HPT (ang. <i>nine hole peg test</i>) [79]: <ul style="list-style-type: none"> • ręka dominująca (ocenie podlegały 2 próby); • ręka niedominująca (ocenie podlegały 2 próby); c) test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych – PASAT (ang. <i>paced auditory serial addition test</i>), test oceniający funkcje poznawcze, test jest przedstawiany na płycie CD, aby kontrolować szybkość prezentacji bodźca, pojedyncze cyfry są przedstawiane co 3 s. (1 próba) lub co 2 s (2 próba), chory musi dodawać każdą nową cyfrę do tej przedstawianej bezpośrednio przed nią) [80]: <ul style="list-style-type: none"> • 3 s przerwy między bodźcami; • 2 s przerwy między bodźcami. <p>Czas przejścia 25 stóp dobrze ocenia stan czynności kończyn dolnych, a test 9 patyczków stanowi łączną ocenę czynności ruchowej kończyn górnych, układu piramidowego i czynności mózdzku. Test seryjnego dodawania odzwierciedla funkcje poznawcze, szczególnie zdolność koncentracji. Wzrost wartości wyniku testu chodu i wkładania patyczków występuje przy pogorszeniu, podczas gdy w teście seryjnego dodawania spadek liczby poprawnych odpowiedzi oznacza pogorszenie. Dlatego też dla całościowej oceny wyników testu MSFC używa się odwrotności wyników dwóch pierwszych, a więc wynik niższy świadczy o większym uszkodzeniu układu nerwowego [84].</p>	Brak danych o istotności klinicznej.
Zmiany w obrazie MRI		
Ogniska demielinizacyjne		Brak danych o istotności klinicznej.
CAMMS223	Demielinizacja to zmiany patologiczne objawiające się rozpadem osłonek mielinowych, w przebiegu SM proces występuje w ogniskach. Uwidocznienie ognisk demielinizacyjnych jest możliwe	

Badanie	Definicja	Istotność kliniczna
CARE MS I	dzięki wykonaniu badania MRI. Objętość ognisk demielinizacyjnych dodatnio koreluje z czasem trwania choroby i skalą EDSS [59]. Powiększone ogniska demielinizacyjne obrazują nieprawidłowości w barierze krew-mózg i są stosowane do oceny czynnego zakażenia [68].	
Objętość mózgu		
CAMMS223	Przebieg stwardnienia rozsianego związany jest z systematycznym zmniejszaniem się objętości mózgu; terapie stosowane w SM mogą spowolnić zmniejszanie objętości mózgu	
Fracja mięszu mózgu		
CARE MS I	Przebieg SM powoduje zmniejszanie frakcji mięszu mózgu. Frakcję mięszu mózgu zdefiniowano jako stosunek objętości mięszu mózgu do całkowitej objętości mózgu mierzonej po konturach mózgu [67].	
Zmiana widzenia w niskim kontraście		
CAMMS223	Oceniana za pomocą skłali Pelli-Robson. W teście Pelli-Robson na tablicy jest 16 grup po 3 litery, których wielkość jest stała, a zmienia się kontrast między kolejnymi trójkami liter [44]. Wynik zamieniany jest na skalę logarytmiczną, gdzie każda trójka liter odpowiada 0,15 log. Wartości w normie dla osób młodszych to 1,80 jednostek logarytmicznych i 1,65 jednostek logarytmicznych.	Jako istotną klinicznie uznaje się poprawę o 0,30 jednostek logarytmicznych (co odpowiada 2 trójkom liter lub 6 literom), która utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące.

Zródło: opracowanie własne

8.9. Ocena skuteczności ALM względem IFN beta 1a

Skuteczność alemtuzumabu 12 mg względem interferonu beta 1a 44 µg została oceniona na podstawie badań CAMSS223 w czasie 36, 60 i 80,6 miesiąca i CARE MS I w czasie 24 miesiące względem następujących punktów końcowych:

- ⊛ częstości rzutów choroby, w tym roczna częstość rzutów w czasie 24, 36 miesięcy i 80,6 miesiąca;
- ⊛ ocena niepełnosprawności:
 - stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 24, 36 miesięcy i 80,6 miesiąca;
 - redukcja narastania niepełnosprawności w czasie 36 miesięcy;
 - zmiana oceny w skali EDSS w czasie 24, 36, 60 miesięcy i 80,6 miesiąca;
- ⊛ częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby) w czasie 24 i 36 miesięcy;
- ⊛ ocena aktywności choroby w skali MSFC w czasie 24 miesięcy;
- ⊛ zmiany w obrazie MRI w czasie 24 i 36 miesięcy;
- ⊛ zmiana widzenia w niskim kontraście (w czasie 36 m-cy):
 - zmiana wrażliwości na kontrast;
 - czas do utrwalonej poprawy wrażliwości na kontrast o 0,30 jednostek logarytmicznych (poprawa utrzymująca się przez 3 miesiące i 6 miesięcy);
 - czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące i 6 miesięcy).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności. Gdy w publikacji badania dla danego punktu końcowego podany był parametr HR, nie obliczano innych parametrów.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa wyniku w skali EDSS), gdy wartość parametru RD jest wyższa niż 0 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Dla punktu końcowego poprawa wyniku w skali EDSS w ciągu 36 miesięcy parametr OR wyniósł 2,33 (95% CI: 1,34; 4,07) co oznacza, że szansa na wystąpienie tego zdarzenia w

grupie badanej jest 2,33 razy większa niż ta szansa w grupie kontrolnej. Na podstawie parametru RD, który dla tego punktu końcowego wyniósł 0,21 (95% Ci: 0,07; 0,34), wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy wyniku w skali EDSS w ciągu 36 miesięcy w grupie badanej było o 21% większe niż w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna.

Po obliczeniu parametru NNT (NNT=5, 95% Ci: 3; 15) wykazano, że podanie 5 chorym alemtuzumabu zamiast interferonu beta 1a spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku poprawy wyniku w skali EDSS w czasie 36 miesięcy. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie rzutów choroby) wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego: częstość rzutów w czasie 24 miesięcy parametr OR wyniósł 0,42 (95% Ci: 0,28; 0,61), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej alemtuzumabem stanowi 42% tej szansy w grupie leczonej interferonem beta 1a w czasie 24 miesięcy. Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,18 (95% Ci: -0,26; -0,10) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 18% mniejsze w grupie leczonej alemtuzumabem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 6 (95% Ci: 4; 10), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu alemtuzumabem zamiast zastosować leczenie interferonem beta 1a, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rzutu choroby w czasie 24 miesięcy. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. wystąpienie rzutu choroby (ocena częstości rzutów) wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 0 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Parametr HR dla częstości rzutów w czasie 36 miesięcy wyniósł 0,31 (95% Ci: 0,18; 0,52) i oznacza, że podanie chorym alemtuzumabu zmniejszy ryzyko występowania rzutów o 69% w porównaniu z zastosowaniem interferonu beta 1a. Podana w publikacji p-wartość oraz przedział ufności niezawierający 0 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego – redukcja narastania niepełnosprawności, wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 0 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla tego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji narastania niepełnosprawności w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej w czasie 36 miesięcy.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano, jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 0. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla częstości rocznych rzutów dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące parametr MD wyniósł -0,21 (95% CI: -0,34; -0,08), co oznacza, że częstość rzutów zmniejszyła się w grupie badanej o średnio 0,21 rzutów więcej względem grupy kontrolnej. Na podstawie przedziału ufności dla tego punktu można wskazać istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść interwencji badanej.

Dodatkowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, HR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 8.6.

W analizie nie zostały uwzględnione dane, na podstawie których nie było możliwe wnioskowanie o istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W ramach jednej publikacji do badania *CARE MS I* lub *CAMSS223* w analizie wykorzystano wyniki z najdłuższego okresu obserwacji.

W publikacji *Coles 2011* do badania *CAMMS223* wskazano, że dla analizy w podgrupach przyjęto istotną statystycznie różnicę między grupami dla $p < 0,0025$ (obliczone poprzez podzielenie przyjętej p-wartości równej 0,05 przez 20 tj. liczbę podgrup) i tylko w takim przypadku wynik uznawano za istotny statystycznie (poprawka Bonferroniego).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.9.1. Ocena niepełnosprawności

8.9.1.1. Stałe narastanie niepełnosprawności

Stałe narastanie niepełnosprawności oceniane w skali EDSS w czasie 3 miesięcy dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy było istotnie statystycznie wyższe w grupie alemtuzumabu niż w grupie interferonu beta 1a, na podstawie publikacji *Coles 2008* do badania *CAMMS223*. Istotna statystycznie różnica między grupami została również zaobserwowana w czasie 6 miesięcy dla okresów obserwacji wynoszących 36 i 80,6 miesiąca. W przypadku stałego narastania niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy dla okresu obserwacji równego 24 miesiącom nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (w grupie ALM redukcja ryzyka narastania niepełnosprawności była jednak większa niż w grupie IFN beta 1a).

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9). W poniższej tabeli zestawiono wyniki.

Tabela 16.

Stałe narastanie niepełnosprawności na podstawie badań *CAMMS223* i *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS*
	n (%)	N	n (%)	N		
Stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 3 miesięcy [zwiększenie wyniku w skali EDSS o ≥ 1,0 lub 1,5 pkt]						
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
<i>CAMMS223</i> (<i>Coles 2008</i>)	16 (14,3)	112	30 (27,0)	111	0,42 (0,23; 0,77)	TAK p=0,005
Stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy [zwiększenie wyniku w skali EDSS o ≥ 1,0 lub 1,5 pkt]						
Okres obserwacji: 24 miesiące						
<i>CARE MS I</i> (<i>Cohen 2012</i>)	30 (8,0)	376	20 (10,7)	187	0,70 (0,40; 1,23)	NIE p=0,22***
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
<i>CAMMS223</i> (<i>Coles-2008</i>)	8 (7,1)	112	24 (21,6)	111	0,25 (0,11; 0,57)	TAK p<0,001
<i>CAMMS223</i> (<i>Coles 2011 appx</i>)	8 (7,5)	107	24 (22,4)	107	0,26 (0,11; 0,58)	TAK p<0,001
Okres obserwacji: 80,6 miesiąca						
<i>CAMMS223</i> (<i>Coles 2012 appx</i>)	13 (11,6)	112	30 (27,0)	111	0,31 (0,16; 0,59)	TAK p=0,0004**

*dane z badania

**różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli po wykluczeniu chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji, HR=0,34 (95% CI: 0,17; 0,67), p=0,002

***różnica między grupami jest statystycznie nieistotna także po przeprowadzeniu analizy wrażliwości, czyli: po wykluczeniu chorych przyjmujących alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby: HR=0,69 (95% CI: 0,39; 1,22), p=0,2047, po uwzględnieniu wszystkich zrandomizowanych chorych: HR=0,70 (95% CI: 0,40; 1,23), p=0,2181, po uwzględnieniu próby wybranej za pomocą metody eliminacji wstecznej: HR=0,70 (95% CI: 0,40; 1,24), p=0,2218, po wykluczeniu wyników dla rzutów choroby z EDSS ocenionym przez niezaslepionych badaczy: HR=0,70 (95% CI: 0,40; 1,23), p=0,2173, ponadto przedstawiono 8 różnych obliczeń HR z uwzględnieniem różnych poprawek na wynik w skali EDSS w 1 lub obydwu grupach, dla wszystkich z 8 opcji p>0,05 (na podstawie *Cohen 2012 appx*)

Źródło: opracowanie własne

W publikacji *Coles 2011* do badania CAMMS223 oceniano wpływ czynników na wyniki skuteczności, chorzy zostali podzieleni na podgrupy pod względem różnych czynników, a ocenie poddano interakcje między poszczególnymi podgrupami. W przypadku wykazania interakcji między podgrupami analizowano również istotność statystyczną różnicy między grupami ALM i IFN beta 1a. Nie zaobserwowano wpływu żadnego z badanych czynników na wyniki skuteczności. Znaczące jest jednak, że w podgrupach otrzymujących ALM stałe narastanie niepełnosprawności jest mniejsze niż w podgrupach przyjmujących IFN beta 1a.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Wpływ czynników na stałe narastanie niepełnosprawności na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS*	IS dla interakcji
	n (%)	N	n (%)	N			
Stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy [zwiększenie wyniku w skali EDSS o ≥ 1,0 lub 1,5 pkt]							
Okres obserwacji: 36 miesięcy							
Mężczyźni							
CAMMS223 (<i>Coles 2011 appx</i>)	2 (5,3)	38	12 (32,4)	37	0,13 (0,03; 0,58)	TAK p=0,0072**	NIE p=0,22
Kobiety							
CAMMS223 (<i>Coles 2011 appx</i>)	6 (8,7)	69	12 (17,1)	70	0,40 (0,15; 1,05)	NIE p=0,064	
Rasa biała							
CAMMS223 (<i>Coles 2011 appx</i>)	6 (6,2)	97	20 (20,8)	96	0,23 (0,10; 0,57)	TAK p=0,0013	n/d

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS*	IS dla interakcji
	n (%)	N	n (%)	N			
Wiek < 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	3 (6,3)	48	12 (23,5)	51	0,21 (0,06; 0,72)	TAK p=0,013**	NIE p=0,58
Wiek ≥ 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	5 (8,5)	59	12 (21,4)	56	0,32 (0,11; 0,89)	TAK p=0,03**	
Chorzy leczeni w ośrodku amerykańskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	4 (8,2)	49	11 (19,6)	56	0,34 (0,11; 1,04)	NIE p=0,058	NIE p=0,61
Chorzy leczeni w ośrodku europejskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	4 (6,9)	58	13 (25,5)	51	0,22 (0,07; 0,65)	TAK p=0,0064**	
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI <317,4 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	6 (11,8)	51	11 (21,2)	52	0,43 (0,16; 1,17)	NIE p=0,099	NIE p=0,18
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI ≥317,4 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	2 (3,9)	51	12 (24,0)	50	0,14 (0,03; 0,58)	TAK p=0,0073**	
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI <9,96 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	3 (5,4)	56	8 (16,3)	49	0,28 (0,08; 1,04)	NIE p=0,058	NIE p=0,88
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI ≥9,96 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	5 (11,1)	45	15 (28,8)	52	0,30 (0,11; 0,81)	TAK p=0,017**	
Czas trwania choroby <1,3 roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	4 (7,5)	53	12 (24,0)	50	0,27 (0,09; 0,83)	TAK p=0,023**	NIE p=0,98
Czas trwania choroby ≥1,3 roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	4 (7,4)	54	12 (21,1)	57	0,26 (0,09; 0,78)	TAK p=0,016**	
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania ≤ 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	3 (4,8)	62	17 (21,3)	80	0,18 (0,05; 0,60)	TAK p=0,0051**	NIE p=0,39

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS*	IS dla interakcji	
	n (%)	N	n (%)	N				
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania > 2								
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	5 (11,6)	43	7 (25,9)	27	0,37 (0,12; 1,13)	NIE p=0,080	NIE p=0,26	
Wartość początkowa EDSS < 2								
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	2 (4,9)	41	10 (24,4)	41	0,14 (0,03; 0,61)	TAK p=0,0084**		
Wartość początkowa EDSS ≥ 2								
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	6 (9,1)	66	14 (21,2)	66	0,37 (0,14; 0,96)	TAK p=0,041**		
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)								
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	7 (9,0)	78	24 (22,4)	107	0,31 (0,14; 0,71)	TAK p=0,0055**	n/d	
3 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)								
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	1 (4,3)	23	24 (22,4)	107	0,15 (0,02; 1,12)	NIE p=0,064	n/d	
Okres obserwacji: 80,6 miesiąca								
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)								
CAMMS223 (Coles 2012 appx)	12 (15,4)	78	30 (27,0)	111	0,39 (0,20; 0,77)	TAK p=0,0062	n/d	

*p-wartość pochodzi z badania

**po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego wynik należy ocenić jako nieistotny statystycznie

Źródło: opracowanie własne

Istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad interferonem beta 1a wykazano również w przypadku narastania niepełnosprawności w czasie 3 i 6 miesięcy dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy, na podstawie publikacji *Coles 2011* do badania *CAMMS223*.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9).

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 18.

Stałe narastanie niepełnosprawności na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
Stałe narastanie niepełnosprawności						
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
Chorzy wolni od narastania niepełnosprawności w czasie 3 miesięcy						
CAMMS223 (Coles 2011)	91 (85,0)	107	77 (72,0)	107	0,42 (0,23; 0,77)	TAK p=0,0053*
Chorzy wolni od narastania niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy						
CAMMS223 (Coles 2011)	99 (92,5)	107	83 (77,6)	107	0,26 (0,11; 0,58)	TAK p=0,001*

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

8.9.1.2. Redukcja narastania niepełnosprawności

Na podstawie publikacji *Coles 2011* do badania CAMMS223 wykazano istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad interferonem beta 1a w przypadku redukcji narastania niepełnosprawności w czasie 36 miesięcy.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki.

Tabela 19.

Redukcja narastania niepełnosprawności na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS*
	n (%)	N	n (%)	N		
Redukcja narastania niepełnosprawności						
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
CAMMS223 (Coles 2011)	28 (26,2)	66	15 (14,0)	66	2,14 (1,18; 3,90)	TAK p=0,01

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

W publikacji *Coles 2011* do badania CAMMS223 oceniano wpływ czynników na wyniki skuteczności, chorzy zostali podzieleni na podgrupy, w celu oceny interakcji między poszczególnymi podgrupami. W przypadku wykazania interakcji między podgrupami analizowano również istotność statystyczną różnicy między grupami ALM i IFN beta 1a. Nie został jednak zaobserwowany wpływ któregośkolwiek czynnika na redukcję narastania

niepełnosprawności. Widoczna jest jednak większa redukcja narastania niepełnosprawności w podgrupach otrzymujących ALM niż w podgrupach przyjmujących IFN beta 1a.

Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Wpływ czynników na redukcję narastania niepełnosprawności na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS*	IS dla interakcji
	n (%)	N	n (%)	N			
Redukcja narastania niepełnosprawności							
Okres obserwacji: 36 miesięcy							
Mężczyźni							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	11 (45,8)	24	6 (22,2)	27	2,15 (0,82; 5,61)	NIE p=0,12	NIE p=0,98
Kobiety							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	17 (40,5)	42	9 (23,1)	39	2,09 (0,97; 4,49)	NIE p=0,060	
Rasa biała							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	24 (41,4)	58	15 (24,6)	61	2,00 (1,08; 3,71)	TAK p=0,027**	n/d
Wiek < 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	15 (51,7)	29	6 (20,0)	30	2,94 (1,17; 7,42)	TAK p=0,022**	NIE p=0,28
Wiek ≥ 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	13 (35,1)	37	9 (25,0)	36	1,42 (0,64; 3,15)	NIE p=0,38	
Chorzy leczeni w ośrodku amerykańskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	15 (48,4)	31	10 (29,4)	34	1,81 (0,84; 3,88)	NIE p=0,13	NIE p=0,47
Chorzy leczeni w ośrodku europejskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	13 (37,1)	35	5 (15,6)	32	2,82 (1,06; 7,54)	TAK p=0,040**	
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI <317,4 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	17 (42,5)	40	5 (18,5)	27	2,39 (0,92; 6,19)	NIE p=0,074	NIE p=0,51

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS*	IS dla interakcji
	n (%)	N	n (%)	N			
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI $\geq 317,4$ ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	10 (43,5)	23	10 (27,8)	36	1,71 (0,73; 4,01)	NIE p=0,22	
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI $< 9,96$ ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	14 (48,3)	29	10 (32,3)	31	1,65 (0,80; 3,43)	NIE p=0,18	NIE p=0,48
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI $\geq 9,96$ ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	11 (33,3)	33	5 (15,6)	32	2,92 (1,03; 8,24)	TAK p=0,043**	
Czas trwania choroby $< 1,3$ roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	15 (50,0)	30	6 (20,7)	29	3,18 (1,26; 8,06)	TAK p=0,015**	NIE p=0,29
Czas trwania choroby $\geq 1,3$ roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	13 (36,1)	36	9 (24,3)	37	1,54 (0,70; 3,38)	NIE p=0,28	
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania ≤ 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	19 (50,0)	38	13 (27,7)	47	2,10 (1,07; 4,14)	TAK p=0,032**	NIE p=0,61
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania > 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	9 (33,3)	27	2 (10,5)	19	3,43 (0,83; 14,23)	NIE p=0,089	
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	22 (43,1)	51	15 (22,7)	66	2,13 (1,12; 4,03)	TAK p=0,021**	n/d
3 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	5 (45,5)	11	15 (22,7)	66	2,72 (1,05; 7,08)	TAK p=0,040**	n/d

*dane z badania

**po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego wynik należy ocenić jako nieistotny statystycznie

Źródło: opracowanie własne

8.9.1.3. Zmiana oceny w skali EDSS

Alemtuzumab istotnie statystycznie redukuje stopień niepełnosprawności oceniany za pomocą skali EDSS w czasie 36 i 60 miesięcy (na podstawie publikacji Coles 2008, Coles

2011 i Coles 2012 do badania CAMMS223). W badaniu CARE MS I nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w czasie 24 miesięcy.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9).

Wyniki zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	N		
Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS [0-10 pkt]						
Okres obserwacji: 24 miesiące						
CARE MS I (Cohen 2012)	-0,14 (1,16)	376	-0,14 (1,09)	187	0,00 (-0,20; 0,20)	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
CAMMS223 (Coles 2008)	-0,32 (1,16)	111	0,38 (1,37)	112	-0,70 (-1,03; -0,37)	TAK
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,33 (1,14)	107	0,38 (1,34)	107	-0,71 (-1,04; -0,38)	TAK
Okres obserwacji: 60 miesięcy						
CAMMS223 (Coles 2012)	-0,15 (1,18)	62	0,46 (1,12)	39	-0,61 (-1,07; -0,15)	TAK

*obliczone z przedziałów ufności lub SE podanych w badaniu

Źródło: opracowanie własne

W publikacji Coles 2011 do badania CAMMS223 oceniano wpływ czynników na wyniki skuteczności. Chorzy zostali podzieleni na podgrupy, a ocenie poddano interakcje między poszczególnymi podgrupami. W przypadku wykazania interakcji między podgrupami analizowano również istotność statystyczną różnicy między grupami ALM i IFN beta 1a. Wpływ któregośkolwiek czynnika na wyniki dla zmiany stopnia niepełnosprawności nie został jednak zaobserwowany. Widocznym jest jednak fakt, że w podgrupach otrzymujących ALM obniżenie stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS jest większe niż w podgrupach przyjmujących IFN beta 1a.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 22.

Wpływ czynników na zmianę stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS	IS dla interakcji
	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	N			
Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS [0-10 pkt]							
Okres obserwacji: 36 miesięcy							
Mężczyźni							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,36 (1,17)	38	0,59 (1,28)	37	-0,95 (-1,51; -0,39)	TAK	NIE p=0,21
Kobiety							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,30 (1,16)	69	0,23 (1,34)	70	-0,53 (-0,95; -0,11)	TAK**	
Rasa biała							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,34 (1,18)	97	0,30 (1,27)	96	-0,64 (-0,99; -0,29)	TAK	n/d
Wiek < 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,49 (1,04)	48	0,39 (1,14)	51	-0,88 (-1,31; -0,45)	TAK	NIE p=0,22
Wiek ≥ 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,16 (1,31)	59	0,36 (1,42)	56	-0,52 (-1,02; -0,02)	TAK***	
Chorzy leczeni w ośrodku amerykańskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,39 (1,40)	49	0,51 (1,57)	56	-0,90 (-1,47; -0,33)	TAK	NIE p=0,24
Chorzy leczeni w ośrodku europejskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,27 (0,99)	58	0,28 (1,07)	51	-0,55 (-0,94; -0,16)	TAK	
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI <317,4 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,30 (1,29)	51	0,12 (1,37)	52	-0,42 (-0,93; 0,09)	NIE	NIE p=0,18
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI ≥317,4 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,35 (1,07)	51	0,51 (1,13)	50	-0,86 (-1,29; -0,43)	TAK	

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS	IS dla interakcji
	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	N			
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI <9,96 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,43 (1,12)	56	0,10 (1,19)	49	-0,53 (-0,97; -0,09)	TAK#	NIE p=0,46
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI ≥9,96 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,14 (1,27)	45	0,66 (1,37)	52	-0,80 (-1,33; -0,27)	TAK##	
Czas trwania choroby <1,3 roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,46 (1,16)	53	0,45 (1,27)	50	-0,91 (-1,38; -0,44)	TAK	NIE p=0,15
Czas trwania choroby ≥1,3 roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,22 (1,18)	54	0,27 (1,28)	57	-0,49 (-0,95; -0,03)	TAK###	
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania ≤ 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,35 (1,18)	62	0,35 (1,25)	80	-0,70 (-1,10; -0,30)	TAK	NIE p=0,74
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania > 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,25 (1,18)	43	0,35 (1,25)	27	-0,60 (-1,19; -0,01)	TAK^	
Wartość początkowa EDSS < 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,13 (0,96)	41	0,54 (1,22)	41	-0,67 (-1,15; -0,19)	TAK^^	NIE p=0,69
Wartość początkowa EDSS ≥ 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,45 (1,30)	66	0,23 (1,30)	66	-0,68 (-1,12; -0,24)	TAK^^^	
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,33 (1,24)	78	0,36 (1,34)	107	-0,69 (-1,06; -0,32)	TAK	n/d
3 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	-0,48 (1,25)	23	0,39 (1,34)	107	-0,87 (-1,44; -0,30)	TAK	n/d

*obliczone z przedziałów ufności lub SE podanych w badaniu

**dla punktu obliczonego w badaniu *net advantage* różnica jest statystycznie nieistotna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla p=0,011 podanego w badaniu

***dla punktu obliczonego w badaniu *net advantage* różnica jest statystycznie nieistotna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla p=0,039 podanego w badaniu

#dla punktu obliczonego w badaniu *net advantage* różnica jest statystycznie nieistotna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla $p=0,019$ podanego w badaniu
 ##dla punktu obliczonego w badaniu *net advantage* różnica jest statystycznie nieistotna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla $p=0,0031$ podanego w badaniu
 ###dla punktu obliczonego w badaniu *net advantage* różnica jest statystycznie nieistotna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla $p=0,047$ podanego w badaniu
 ^dla punktu obliczonego w badaniu *net advantage* różnica jest statystycznie nieistotna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla $p=0,038$ podanego w badaniu
 ^^dla punktu obliczonego w badaniu *net advantage* różnica jest statystycznie nieistotna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla $p=0,0064$ podanego w badaniu
 ^^^dla punktu obliczonego w badaniu *net advantage* różnica jest statystycznie nieistotna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla $p=0,0029$ podanego w badaniu
 Źródło: opracowanie własne

Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną została zaobserwowana w przypadku poprawy wyniku w skali EDSS i pogorszenia wyniku w skali EDSS w czasie 36 i 80,6 miesiąca, odpowiednio na podstawie publikacji *Coles 2008* i *Coles 2012* do badania CAMSS223. Wyniki te świadczą o przewadze terapii ALM nad IFN beta 1a.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9).

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Zmiana oceny w skali EDSS na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali EDSS								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	58 (54,2)	107	35 (33,7)	104	2,33 (1,34; 4,07)	0,21 (0,07; 0,34)	5 (3; 15)	TAK
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2012 appx)	53 (49,5)	107	29 (27,9)	104	2,54 (1,43; 4,50)	0,22 (0,09; 0,34)	5 (3; 12)	TAK**
Brak zmian w wyniku w skali EDSS								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	25 (23,4)	107	26 (25,0)	104	0,91 (0,49; 1,72)	-0,02 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2012 appx)	28 (26,2)	107	24 (23,1)	104	1,18 (0,63; 2,21)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Pogorszenie wyniku w skali EDSS								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	24 (22,4)	107	43 (41,3)	104	0,41 (0,23; 0,75)*	-0,19 (-0,31; -0,07)	6 (4; 15)	TAK
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2012 appx)	26 (24,3)	107	51 (49,0)	104	0,33 (0,19; 0,60)	-0,25 (-0,37; -0,12)	4 (3; 9)	TAK

*OR podany w badaniu wyniósł 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69), $p < 0,001$

**różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji, OR podany w badaniu wynosi 2,60 (95% CI: 1,55; 4,38), $p = 0,0003$

Źródło: opracowanie własne

W przypadku oceny w podgrupie, która przyjęła 2 cykle alemtuzumabu istotną statystycznie różnicę odnotowano również w przypadku poprawy i pogorszenia wyniku w skali EDSS w czasie 80,6 miesiąca na podstawie publikacji *Coles 2012* do badania *CAMMS223*. W przypadku liczby chorych z brakiem zmian w ocenie w skali EDSS nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przedstawione wyniki dowodzą, iż ALM skuteczniej zmniejsza niepełnosprawność ocenianą w skali EDSS niż IFN beta 1a.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9).

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 24.
Zmiana oceny w skali EDSS na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Zmiana oceny w skali EDSS								
Okres obserwacji: 80,6 miesiące								
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)								
Poprawa wyniku w skali EDSS								
CAMMS223 (Coles 2012 appx)	39 (50,0)	78	29 (79,0)	104	2,59 (1,40; 4,79)	0,22 (0,08; 0,36)	5 (3; 13)	TAK
Brak zmiany w skali EDSS								
CAMMS223 (Coles 2012 appx)	18 (23,1)	78	24 (23,1)	104	1,00 (0,50; 2,01)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
Pogorszenie wyniku w skali EDSS								
CAMMS223 (Coles 2012 appx)	21 (26,9)	78	51 (49,0)	104	0,38 (0,20; 0,72)	-0,22 (-0,36; -0,08)	5 (3; 13)	TAK

Źródło: opracowanie własne

8.9.2. Częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby)

Istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad interferonem beta 1a wykazano również w przypadku odsetka chorych wolnych od rzutów i narastania niepełnosprawności w czasie 24 miesięcy, na podstawie badania *CARE MS I*, a także w czasie 36 miesięcy na podstawie publikacji *Coles 2011* do badania *CAMMS223*.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9).

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 25.

Częstość rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (aktywności choroby) na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR/HR* (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
Chorzy wolni od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności								
<i>CARE MS I (Cohen 2012)</i>	279 (74,2)	376	104 (55,6)	187	OR=2,30 (1,59; 3,32)	0,19 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK
Chorzy wolni od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (ocena na podstawie zmian w obrazie MRI)								
<i>CARE MS I (Cohen 2012)</i>	139 (38,6)	360	46 (26,7)	172	OR=1,72 (1,16; 2,57)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
Chorzy wolni od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (Stale narastanie niepełnosprawności w czasie 3 miesięcy)								
<i>CAMMS223 (Coles 2011)</i>	73 (68,2)	107	49 (45,8)	107	HR=0,39 (0,25; 0,60)	n/d	n/d	TAK p<0,0001*
Chorzy wolni od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (Stale narastanie niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy)								
<i>CAMMS223 (Coles 2011)</i>	79 (73,8)	107	52 (48,6)	107	HR=0,33 (0,20; 0,54)	n/d	n/d	TAK p<0,0001*

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

W publikacji *Coles 2011* do badania CAMMS223 oceniano wpływ czynników na wyniki skuteczności. Chorzy zostali podzieleni na podgrupy, a ocenie poddano interakcje między poszczególnymi podgrupami. W przypadku wykazania interakcji między podgrupami analizowano również istotność statystyczną różnicy między grupami ALM i IFN beta 1a. Wpływ czynnika na wynik został zaobserwowany jedynie w przypadku położenia geograficznego ośrodka (leczenie w ośrodku amerykańskim lub europejskim). W ośrodku europejskim aktywność choroby była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ALM niż w grupie IFN beta 1a, taka różnica nie była widoczna wśród chorych leczonych w ośrodku amerykańskim. Ponadto, widoczne jest, że w podgrupach otrzymujących ALM aktywność choroby jest mniejsza niż w podgrupach przyjmujących IFN beta 1a.

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 26.

Wpływ czynników na częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby) na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS*	IS dla interakcji
	n (%)	N	n (%)	N			
Częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności							
Okres obserwacji: 36 miesięcy							
Mężczyźni							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	8 (21,1)	38	23 (62,2)	37	0,21 (0,09; 0,46)	TAK p=0,0001	NIE p=0,18
Kobiety							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	20 (29,0)	69	32 (45,7)	70	0,44 (0,25; 0,78)	TAK p=0,0044**	
Rasa biała							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	23 (23,7)	97	48 (50,0)	96	0,31 (0,19; 0,52)	TAK p<0,0001	n/d
Wiek < 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	12 (25,0)	48	30 (58,8)	51	0,26 (0,13; 0,49)	TAK p<0,0001	NIE p=0,19
Wiek ≥ 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	16 (27,1)	59	25 (44,6)	56	0,44 (0,23; 0,83)	TAK p=0,011**	
Chorzy leczeni w ośrodku amerykańskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	16 (32,7)	49	23 (41,1)	56	0,61 (0,32; 1,15)	NIE p=0,13	TAK p=0,013
Chorzy leczeni w ośrodku europejskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	12 (20,7)	58	32 (62,7)	51	0,19 (0,10; 0,37)	TAK p<0,0001	
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI <317,4 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	14 (27,5)	51	24 (46,2)	52	0,40 (0,21; 0,77)	TAK p=0,0060**	NIE p=0,53
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI ≥317,4 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	13 (25,5)	51	29 (58,0)	50	0,30 (0,15; 0,58)	TAK p=0,0003	

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)*	IS*	IS dla interakcji
	n (%)	N	n (%)	N			
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI <9,96 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	18 (32,1)	56	22 (44,9)	49	0,52 (0,28; 0,99)	TAK p=0,045**	NIE p=0,087
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI ≥9,96 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	10 (22,2)	45	31 (59,6)	52	0,23 (0,11; 0,46)	TAK p<0,0001	
Czas trwania choroby <1,3 roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	13 (24,5)	53	28 (56,0)	50	0,32 (0,16; 0,62)	TAK p=0,0007	NIE p=0,73
Czas trwania choroby ≥1,3 roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	15 (27,8)	54	27 (47,4)	57	0,36 (0,19; 0,66)	TAK p=0,0011	
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania ≤ 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	15 (24,2)	62	37 (46,3)	80	0,36 (0,19; 0,65)	TAK p=0,0008	NIE p=0,51
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania > 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	13 (30,2)	43	18 (66,7)	27	0,26 (0,13; 0,54)	TAK p=0,0003	
Wartość początkowa EDSS < 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	10 (24,4)	41	21 (51,2)	41	0,30 (0,14; 0,64)	TAK p=0,0018	NIE p=0,57
Wartość początkowa EDSS ≥ 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	18 (27,3)	66	34 (51,5)	66	0,37 (0,21; 0,65)	TAK p=0,0006	
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	18 (23,1)	78	55 (51,4)	107	0,28 (0,17; 0,48)	TAK p<0,0001	n/d
3 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	6 (26,1)	23	55 (51,4)	107	0,35 (0,16; 0,81)	TAK p=0,014**	n/d

*dane z badania

**po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego wynik należy ocenić jako nieistotny statystycznie

Źródło: opracowanie własne

8.9.3. Ocena aktywności choroby w skali MSFC

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy alemtuzumabem a interferonem odnotowano w przypadku średniej zmiany w skali MSFC w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *CARE MS I*.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9).

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 27.
Średnia zmiana w skali MSFC na podstawie badania *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średnia zmiana w skali MSFC						
Okres obserwacji: 24 miesiące						
<i>CARE MS I (Cohen 2012)</i>	0,15 (0,52)	376	0,07 (0,45)	187	0,08 (-0,003; 0,16)	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.9.4. Częstość rzutów

Na podstawie badania *CARE MS I* i *CAMSS223* ustalono roczną częstość występowania rzutów choroby w okresie obserwacji wynoszącym 24, 36 lub 80,6 miesiąca.

W przypadku wartości dla 36 miesięcy zdecydowano się podać wyniki dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), które zostały przedstawione w publikacji *Coles 2008*, a także wyniki dla wszystkich chorych, którzy przyjęli dawkę leku, przedstawione w publikacji *Coles 2011*.

Na podstawie uzyskanych danych dowiedziono, że alemtuzumab istotnie statystycznie skuteczniej niż interferon beta 1a redukuje roczną częstość rzutów we wszystkich analizowanych okresach obserwacji.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9).

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Roczna częstość rzutów na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Roczna częstość rzutów						
Okres obserwacji: 24 miesiące						
<i>CARE MS I (Cohen 2012)</i>	0,18 (0,58)	376	0,39 (0,82)	187	-0,21 (-0,34; -0,08)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	0,11 (0,21)	112	0,36 (0,42)	111	-0,25 (-0,34; -0,16)	TAK
<i>CAMMS223 (Coles 2011 appx)</i>	0,12 (0,21)	107	0,35 (0,41)	107	-0,23 (-0,32; -0,14)	TAK
Okres obserwacji: 80,6 miesiąca						
<i>CAMMS223 (Coles 2012 appx)</i>	0,11 (0,21)	112	0,34 (0,32)	111	-0,23 (-0,30; -0,16)	TAK**

*obliczone z przedziałów ufności podanych w badaniu

**różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji: Rate ratio podane w badaniu wyniosło 0,35 (95% CI: 0,20; 0,60), p=0,0002

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie publikacji *Coles 2011* do badania *CAMMS223* przedstawiono roczną częstość rzutów w podgrupach dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy, a w publikacji *Coles 2012* do tego samego badania, przedstawiono wyniki w podgrupie dla okresu obserwacji wynoszącego 80,6 miesiąca.

W publikacji *Coles 2011* oceniano wpływ czynników na wyniki skuteczności, w tym celu chorzy zostali podzieleni na podgrupy, a następnie poddano ocenie interakcje między poszczególnymi podgrupami. W przypadku wykazania interakcji między podgrupami analizowano również istotność statystyczną różnicy między grupami ALM i IFN beta 1a. W większości przypadków nie zaobserwowano wpływu badanych czynników na roczną częstość rzutów. Tylko w jednym przypadku dowiedziono, iż badany czynnik ma wpływ na oceniany parametr. W zależności od objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI, stwierdzono, iż ALM istotnie statystycznie zmniejsza częstość rzutów u chorych z objętością ognisk demielinizacyjnych $\geq 9,96$ ml, nie zaobserwowano takiej skuteczności w grupie alternatywnej. Ponadto, widocznym jest fakt, że w podgrupach otrzymujących ALM średnia roczna częstość rzutów jest mniejsza niż w podgrupach przyjmujących IFN beta 1a.

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Wpływ czynników na roczną częstość rzutów na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS	IS dla interakcji
	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N			
Roczna częstość rzutów							
Okres obserwacji: 36 miesięcy							
Mężczyźni							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,13 (0,25)	38	0,35 (0,36)	37	-0,22 (-0,36; -0,08)	TAK	NIE p=0,70
Kobiety							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,11 (0,17)	69	0,36 (0,42)	70	-0,25 (-0,36; -0,14)	TAK	
Rasa biała							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,10 (0,20)	97	0,35 (0,39)	96	-0,25 (-0,34; -0,16)	TAK	n/d
Wiek < 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,14 (0,21)	48	0,47 (0,43)	51	-0,33 (-0,46; -0,20)	TAK	NIE p=0,52
Wiek ≥ 31 lat							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,10 (0,23)	59	0,25 (0,30)	56	-0,15 (-0,25; -0,05)	TAK	
Chorzy leczeni w ośrodku amerykańskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,15 (0,28)	49	0,29 (0,37)	56	-0,14 (-0,26; -0,02)	TAK	NIE p=0,67
Chorzy leczeni w ośrodku europejskim							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,09 (0,15)	58	0,41 (0,43)	51	-0,32 (-0,44; -0,20)	TAK	
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI <317,4 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,09 (0,21)	51	0,39 (0,43)	52	-0,30 (-0,43; -0,17)	TAK	NIE p=0,32
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI ≥317,4 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,13 (0,21)	51	0,34 (0,35)	50	-0,21 (-0,32; -0,10)	TAK	

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS	IS dla interakcji
	Srednia (SD)*	N	Srednia (SD)*	N			
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI <9,96 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,15 (0,22)	56	0,23 (0,28)	49	-0,08 (-0,18; 0,02)	NIE	TAK p=0,014
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI ≥9,96 ml							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,09 (0,20)	45	0,50 (0,50)	52	-0,41 (-0,56; -0,26)	TAK	
Czas trwania choroby <1,3 roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,11 (0,22)	53	0,38 (0,42)	50	-0,27 (-0,40; -0,14)	TAK	NIE p=0,55
Czas trwania choroby ≥1,3 roku							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,13 (0,22)	54	0,33 (0,38)	57	-0,20 (-0,31; -0,09)	TAK	
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania ≤ 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,10 (0,24)	62	0,29 (0,36)	80	-0,19 (-0,29; -0,09)	TAK	NIE p=0,60
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania > 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,14 (0,20)	43	0,53 (0,47)	27	-0,39 (-0,58; -0,20)	TAK	
Wartość początkowa EDSS < 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,12 (0,19)	41	0,31 (0,38)	41	-0,19 (-0,32; -0,06)	TAK	NIE p=0,69
Wartość początkowa EDSS ≥ 2							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,12 (0,24)	66	0,38 (0,41)	66	-0,26 (-0,37; -0,15)	TAK	
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,10 (0,18)	78	0,35 (0,41)	107	-0,25 (-0,34; -0,16)	TAK	n/d
3 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)							
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	0,09 (0,19)	23	0,35 (0,41)	107	-0,26 (-0,37; -0,15)	TAK	n/d

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS	IS dla interakcji
	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N			
Okres obserwacji: 80,6 miesiąca							
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)							
CAMMS223 (Coles 2012 appx)	0,11 (0,18)	78	0,34 (0,32)	111	-0,23 (-0,30; -0,16)	TAK	n/d

*obliczone z przedziałów ufności podanych w badaniu

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie badania *CARE MS I* wykazano istotną statystycznie skuteczność alemtuzumabu w porównaniu z interferonem beta 1a w przypadku częstości rzutów w czasie 24 miesięcy, a na podstawie publikacji *Coles 2008* i *Coles 2012* do badania *CAMMS223* wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy alemtuzumabem a interferonem beta 1a dla częstości występowania rzutów odpowiednio dla 36 i 80,6 miesiąca na korzyść interwencji badanej.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 8.9).

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 30.

Częstość rzutów na podstawie badań *CAMMS223* i *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR/HR* (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Częstość rzutów								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I</i> (Cohen 2012)	82 (21,8)	376	75 (40,1)	187	OR=0,42 (0,28; 0,61)	-0,18 (-0,26; -0,10)	6 (4; 10)	TAK**
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2008)	24 (21,4)	112	45 (40,5)	111	HR=0,31 (0,18; 0,52)	n/d	n/d	TAK p<0,001
Okres obserwacji: 80,6 miesiąca								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2012 appx)	30 (26,8)	112	51 (45,9)	111	OR=0,43 (0,25; 0,75)	-0,19 (-0,32; -0,07)	6 (4; 15)	TAK***

*dane z badania

**w publikacji oceniono także istotność statystyczną różnicy między grupami dla podgrup: chorzy, u których stwierdzono obecność przeciwciał anty IFN beta 1a: p=0,0047 oraz chorzy, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty IFN beta 1a: p<0,0001; różnica między grupami jest statystycznie istotna także po przeprowadzeniu analizy wrażliwości, czyli: po wykluczeniu chorych przyjmujących alternatywne leki

modyfikujące przebieg choroby: $p < 0,0001$, po uwzględnieniu wszystkich zrandomizowanych chorych: $p < 0,0001$, po uwzględnieniu próby wybranej za pomocą metody eliminacji wstecznej: $p < 0,0001$, po wykluczeniu wyników dla rzutów choroby z EDSS ocenionym przez niezaślepionych badaczy: $p < 0,0001$ (na podstawie *Cohen 2012 appx*)
 ***różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji, na podstawie danych podanych w badaniu obliczono: OR wyniosło 0,44 (95% CI: 0,25; 0,77), RD= -0,18 (95% CI: -0,30; -0,06), $p = 0,003$
 Źródło: opracowanie własne

W publikacji *Coles 2011* oceniano wpływ czynników na wyniki skuteczności, chorzy zostali podzieleni na podgrupy, a ocenie poddano interakcje między poszczególnymi podgrupami. W przypadku wykazania interakcji między podgrupami analizowano również istotność statystyczną różnicy między grupami ALM i IFN beta 1a. Odnotowano wpływ tylko jednego z badanych czynników na częstość rzutów. U chorych z objętością ognisk demielinizacyjnych $\geq 9,96$ ml w obrazach T2-zależnych MRI alemtuzumab istotnie skuteczniej redukuje częstość rzutów w porównaniu z interferonem beta 1a. Pozostałe czynniki nie wpływały istotnie na oceniany parametr. Widocznym jest jednak fakt, że w podgrupach otrzymujących ALM częstość rzutów jest mniejsza niż w podgrupach przyjmujących IFN beta 1a.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Wpływ czynników na częstość rzutów na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	IS dla interakcji
	n (%)	N	n (%)	N					
Częstość rzutów									
Okres obserwacji 36 miesięcy									
Mężczyźni									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	7 (18,4)	38	19 (51,4)	37	0,21 (0,08; 0,61)	-0,33 (-0,53; -0,13)	4 (2; 8)	TAK	NIE p=0,70
Kobiety									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	17 (24,6)	69	26 (37,1)	70	0,55 (0,27; 1,15)	-0,13 (-0,28; 0,03)	n/d	NIE	
Rasa biała									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	19 (19,6)	97	40 (41,7)	96	0,34 (0,18; 0,65)	-0,22 (-0,35; -0,09)	5 (3; 12)	TAK	n/d
Wiek < 31 lat									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	11 (22,9)	48	26 (51,0)	51	0,29 (0,12; 0,68)	-0,28 (-0,46; -0,10)	4 (3; 10)	TAK	NIE p=0,52

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	IS dla interakcji
	n (%)	N	n (%)	N					
Wiek ≥ 31 lat									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	13 (22,0)	59	19 (33,9)	56	0,55 (0,24; 1,26)	-0,12 (-0,28; 0,04)	n/d	NIE	
Chorzy leczeni w osrodku amerykańskim									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	15 (30,6)	49	18 (32,1)	56	0,93 (0,41; 2,13)	-0,02 (-0,19; 0,16)	n/d	NIE	NIE p=0,67
Chorzy leczeni w osrodku europejskim									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	9 (15,5)	58	27 (52,9)	51	0,16 (0,07; 0,40)	-0,37 (-0,54; -0,21)	3 (2; 5)	TAK	
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI <317,4 ml									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	11 (21,6)	51	20 (38,5)	52	0,44 (0,18; 1,05)	-0,17 (-0,34; 0,005)	n/d	NIE	NIE p=0,32
Objętość mózgu w obrazach T1-zależnych MRI ≥317,4 ml									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	12 (23,5)	51	24 (48,0)	50	0,33 (0,14; 0,78)	-0,24 (-0,43; -0,06)	5 (3; 17)	TAK	
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI <9,96 ml									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	17 (30,4)	56	19 (38,8)	49	0,69 (0,31; 1,55)	-0,08 (-0,27; 0,10)	n/d	NIE	TAK p=0,014
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI ≥9,96 ml									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	7 (15,6)	45	25 (48,1)	52	0,20 (0,08; 0,53)	-0,33 (-0,50; -0,15)	4 (2; 7)	TAK	
Czas trwania choroby <1,3 roku									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	11 (20,8)	53	23 (46,0)	50	0,31 (0,13; 0,73)	-0,25 (-0,43; -0,08)	4 (3; 13)	TAK	NIE p=0,55
Czas trwania choroby ≥1,3 roku									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	13 (24,1)	54	22 (38,6)	57	0,50 (0,22; 1,15)	-0,15 (-0,32; 0,02)	n/d	NIE	
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania ≤ 2									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	15 (24,2)	62	29 (36,3)	80	0,56 (0,27; 1,17)	-0,12 (-0,27; 0,03)	n/d	NIE	NIE p=0,60
Liczba rzutów choroby w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania > 2									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	9 (20,9)	43	16 (59,3)	27	0,18 (0,06; 0,53)	-0,38 (-0,60; -0,16)	3 (2; 7)	TAK	

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	IS dla interakcji
	n (%)	N	n (%)	N					
Wartość początkowa EDSS < 2									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	9 (22,0)	41	15 (36,6)	41	0,49 (0,18; 1,29)	-0,15 (-0,34; 0,05)	n/d	NIE	NIE p=0,69
Wartość początkowa EDSS ≥ 2									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	15 (22,7)	66	30 (45,5)	66	0,35 (0,17; 0,75)	-0,23 (-0,38; -0,07)	5 (3; 15)	TAK	
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	15 (19,2)	78	45 (42,1)	107	0,33 (0,17; 0,65)	-0,23 (-0,36; -0,10)	5 (3; 10)	TAK	n/d
3 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)									
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	5 (21,7)	23	45 (42,1)	107	0,38 (0,13; 1,11)	-0,20 (-0,40; -0,01)	5 (3; 100)	TAK	n/d
Okres obserwacji 80,6 miesiąca									
2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM)									
CAMMS223 (Coles 2012 appx)	20 (25,6)	78	51 (45,9)	111	0,41 (0,22; 0,76)	-0,20 (-0,34; -0,07)	5 (3; 15)	TAK	n/d

Źródło: opracowanie własne

8.9.5. Zmiany w obrazie MRI

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy alemtuzumabem a interferonem beta 1a w przypadku zmian w obrazach MRI zaobserwowano jedynie przy uwzględnieniu wszystkich punktów pomiaru. Obliczona przez autorów badania p-wartość przy pomocy testu Wei-Lachin wskazuje na przewagę interwencji badanej. W pozostałych przypadkach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Zmiana w obrazach MRI na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		Różnica median (IQR)	IS
	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI [%]						
Okres obserwacji: 24 miesiące						
CARE MS I (Cohen 2012)	-9,3 (-19,6; -0,2)	376	-6,5 (-20,7; 2,5)	187	-2,8 (b/d)	NIE p=0,31**
Okres obserwacji: 36 miesięcy*						
CAMMS223 (Coles 2008)	-18,2 (-35,7; 5,3)	80	-13,3 (-28,5; 19,0)	60	-4,9 (b/d)	NIE p=0,21** TAK p=0,01***
Zmiana objętości mózgu w obrazach T1-zależnych MRI [%]						
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
CAMMS223 (Coles 2008)	-0,9 (-2,9; 1,4)	107	-1,8 (-5,0; 0,9)	103	0,9 (b/d)	NIE p=0,16**

*różnica między ALM w dawce 12 mg a IFN beta 1a 44 µg nie była istotna statystycznie po 36 miesiącach, różnica IS była widoczna natomiast po 12 miesiącach (p=0,02) i po 24 miesiącach (p=0,01)

**dane z badania

***dane z badania, p-wartość dla porównania z uwzględnieniem wszystkich punktów pomiaru obliczona testem Wei-Lachin

Źródło: opracowanie własne

W przypadku zmiany frakcji mięszu mózgu odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą badaną a kontrolną w czasie 24 miesięcy na korzyść tej pierwszej na podstawie badania CARE MS I.

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 33.
Zmiana frakcji mięszu mózgu na podstawie badania CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		Różnica median (IQR) [%]	IS*
	Mediana (IQR) [%]	N	Mediana (IQR) [%]	N		
Zmiana frakcji mięszu mózgu [%]						
Okres obserwacji: 24 miesiące						
CARE MS I (Cohen 2012)	-0,87 (-1,47; -0,25)	376	-1,49 (-2,36; -0,57)	187	0,62 (b/d)	TAK p<0,0001

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

Istotna statystycznie różnica między grupą alemtuzumabu a grupą interferonu beta 1a została zaobserwowana również w przypadku występowania nowych lub powiększonych

ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI, a także w przypadku ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T2-zależnych MRI w czasie 24 miesięcy na korzyść interwencji badanej, na podstawie badania *CARE MS I*.

Przykładowa interpretacja parametrów znajduje się w powyższym rozdziale (Rozdział 8.9). W poniższej tabeli zamieszczone zostały wyniki.

Tabela 34.
Ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI na podstawie badania *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Nowe lub powiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych MRI								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I</i> (Cohen 2012)	176 (48,5)	363	99 (57,6)	172	0,69 (0,48; 1,00)	-0,09 (-0,18; -0,0007)	12 (6; 1429)	TAK
Ogniska demielinizacyjne oznaczone gadolinem w obrazach T2-zależnych MRI								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I</i> (Cohen 2012)	26 (7,1)	366	34 (19,1)	178	0,32 (0,19; 0,56)	-0,12 (-0,18; -0,06)	9 (6; 17)	TAK

Źródło: opracowanie własne

8.9.6. Zmiana widzenia w niskim kontraście

Na podstawie danych z publikacji *Graves 2013* analizowano zmiany w zakresie widzenia w niskim kontraście w czasie 36 miesięcy. W odniesieniu do zmiany wrażliwości na kontrast nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, przy czym wynik obliczony za pomocą innej metody statystycznej w badaniu wskazuje na znamiennej statystycznie różnicę na korzyść alemtuzumabu.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Średnia różnica zmiany wrażliwości na kontrast na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wrażliwości na kontrast [jednostki logarytmiczne]						
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
CAMMS223 (Graves 2013)	0,079 (0,27)	182	0,038 (0,27)	180	0,04 (-0,01; 0,01)	NIE*

*w badaniu wynik obliczony metodą *mixed model* z dostosowaniem pod względem wyjściowej wrażliwości na kontrast, wyniku EDSS, wieku, kraju pochodzenia i zapalenia nerwu wzrokowego w wywiadzie był istotny statystycznie, p=0,0285

Źródło: opracowanie własne

W odniesieniu do czasu do wystąpienia utrwalonej poprawy wrażliwości na kontrast o 0,30 jednostek logarytmicznych utrzymującej się przez 3 miesiące jak również przez 6 miesięcy nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Czas do wystąpienia utrwalonej poprawy o 0,30 jednostek logarytmicznych na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)**	IS**
	Odsetek chorych (95% CI)*	N	Odsetek chorych (95% CI)*	N		
Czas do utrwalonej poprawy wrażliwości na kontrast o 0,30 jednostek logarytmicznych (poprawa utrzymująca się przez 3 miesiące)						
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
CAMMS223 (Graves 2013)	14,9 (9,8; 22,2)	182	10,4 (5,8; 18,1)	180	1,937 (0,947; 3,963)	NIE p=0,070
Czas do utrwalonej poprawy wrażliwości na kontrast o 0,30 jednostek logarytmicznych (poprawa utrzymująca się przez 6 miesięcy)						
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
CAMMS223 (Graves 2013)	11,9 (7,2; 19,3)	182	7,2 (3,7; 13,8)	180	1,983 (0,805; 4,885)	NIE p=0,1366

*estymacja metodą Kaplan-Meier

**dane z badania

Źródło: opracowanie własne

W odniesieniu do czasu do wystąpienia utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych utrzymującego się przez 3 miesiące wykazano znamiennej

statystycznie różnicę na korzyść alemtuzumabu. Dla pogorszenia utrzymującego się przez 6 miesięcy różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

W poniższej tabeli zamieszczone zostały wyniki.

Tabela 37.

Czas do wystąpienia utrwalonego pogorszenia o 0,15 jednostek logarytmicznych na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		HR (95% CI)**	IS**
	Odsetek chorych (95% CI)*	N	Odsetek chorych (95% CI)*	N		
Czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące)						
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
CAMMS223 (Graves 2013)	21,6 (15,0; 30,4)	182	36,5 (27,7; 47,0)	180	0,557 (0,341; 0,911)	TAK p=0,0197
Czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 6 miesięcy)						
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
CAMMS223 (Graves 2013)	18,6 (12,7; 26,8)	182	26,2 (18,8; 35,9)	180	0,665 (0,403; 1,097)	NIE p=0,1104

*estymacja metodą Kaplan-Meier

**dane z badania

Źródło: opracowanie własne

8.10. Podsumowanie oceny skuteczności ALM względem IFN beta 1a

Skuteczność alemtuzumabu w dawce 12 mg w porównaniu z interferonem beta 1a w dawce 44 µg została oceniona na podstawie badań *CARE MS I* i *CAMSS223*.

Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o wymienione w powyższych rozdziałach punkty końcowe.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania alemtuzumabu względem interferonu beta 1a oceniono według zaleceń GRADE [29].

W metodyce badań *CARE MS I* i *CAMMS223* nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń. Obydwa badania są randomizowane i pojedynczo zaślepienie (ang. *rate blinded*), charakterystyczne działania niepożądane związane ze stosowaniem ALM wykluczały możliwość zaślepienia chorych – analiza zasadności pojedynczego zaślepienia została szeroko opisana w Dyskusji (Rozdział 11.). Porównywano w nich skuteczność i bezpieczeństwo ALM względem IFN beta 1a. Utrata chorych w obydwu badaniach jest udokumentowana. W badaniu *CAMMS223* w grupach przyjmujących ALM utrata chorych nie była znaczna – nie przekraczała 20%, natomiast w grupie otrzymującej IFN beta 1a utrata chorych przekraczała 20%, z kolei w badaniu *CARE MS I* utrata chorych we wszystkich grupach nie była większa niż 20%. Raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe, nie zaobserwowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania. Liczebność populacji w badaniu *CAMMS223* i *CARE MS I* wynosiła odpowiednio: 334 i 581 i była odpowiednia do wnioskowania na temat skuteczności terapii. Okres obserwacji w powyższych badaniach był również odpowiedni do wnioskowania o skuteczności analizowanych terapii: w badaniu *CARE MS I* wyniósł 24 miesiące, a w badaniu *CAMMS223* całkowity okres obserwacji wynosił 80,6 miesiąca. W związku z powyższym jakość danych z badań oceniono jako wysoką.

Waga punktów końcowych odnoszących się do częstości występowania rzutów i oceny niepełnosprawności (częstość rzutów, ocena niepełnosprawności i aktywność choroby) została określona jako krytyczna, gdyż punkty te są istotne klinicznie w analizowanym wskazaniu. W przypadku pozostałych punktów końcowych waga została określona jako

wysoka, ze względu na brak dowodów dowodzących o ich istotności klinicznej w terapii stwardnienia rozlanego.

Na podstawie zebranych danych dowiedziono, że terapia ALM skuteczniej niż terapia IFN beta 1a zmniejsza częstość rzutów, w tym roczną częstość rzutów w czasie 24, 36 i 80,6 miesiąca. Dodatkowo, podczas analizy czynników mogących mieć wpływ na wyniki skuteczności, dowiedziono, iż zastosowanie ALM u chorych, u których objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI wynosi co najmniej 9,96 ml wiąże się z większą skutecznością opiniowanego leku w redukcji częstości rzutów choroby (także rocznej częstości rzutów).

Ponadto, udowodniono, iż ALM skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejsza niepełnosprawność chorych (redukuje stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 36 i 80,6 miesiąca, zwiększa odsetek chorych wolnych od narastania niepełnosprawności w czasie 36 miesięcy oraz redukuje wynik w skali EDSS w czasie 36, 60 i 80,6 miesiąca, co oznacza cofnięcie niepełnosprawności), a analizowane czynniki nie mają wpływu na oceniany parametr. Nie zaobserwowano, by ALM istotnie skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejszał niepełnosprawność w czasie 24 miesięcy.

Podczas analizy złożonego punktu końcowego – aktywność choroby, czyli częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności odnotowano istotną przewagę ALM nad IFN beta 1a zarówno po 24 jak i po 36 miesiącach. Podczas analizy czynników mogących mieć wpływ na wyniki skuteczności, dowiedziono, iż zastosowanie ALM u chorych w ośrodkach europejskich wiąże się z większą skutecznością opiniowanego leku w zmniejszaniu aktywności choroby.

ALM i IFN beta 1a są porównywalnie skuteczne w redukcji aktywności choroby ocenianej w skali MSFC.

Redukcja ognisk demielinizacyjnych była porównywalna w obydwu ocenianych grupach, zastosowanie ALM skutkowało jednak znacznie mniejszą redukcją frakcji miąższu mózgu w porównaniu z IFN beta 1a. Dodatkowo, w grupie stosującej ALM obserwowano mniej nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w porównaniu z IFN beta 1a.

W zakresie zmiany widzenia w niskim kontraście wyniki w grupach były porównywalne jednak dla czasu do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące) wykazano przewagę ALM.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących skuteczności. Ze względu na fakt, iż w części punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli część nieistotnych statystycznie wyników określono jedynie opisowo.

Ponadto w poniższej tabeli nie przedstawiono wyników dotyczących wpływu czynników na analizowane punkty końcowe, ponieważ zestawienie tych danych miało na celu określenie czy poszczególne czynniki mają wpływ na skuteczność terapii, analizowano więc istotność statystyczną interakcji między podgrupami nie zaś różnic między grupami ALM i IFN beta 1a.

Tabela 38.
Podsumowanie skuteczności dla porównania alemtuzumabu względem interferonu beta 1a

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)			
Roczna częstość rzutów									
CARE MS I (Cohen 2012)		24 miesiące	MD=-0,21 (-0,34; -0,08)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)		36 miesięcy	MD=-0,25 (-0,34; -0,16)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2011 appx)	Roczna częstość rzutów		MD=-0,23 (-0,32; -0,14)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012 appx)		80,6 miesiące	MD=-0,23 (-0,30; -0,16)**	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012)	Częstość rzutów	24 miesiące	OR=0,42 (0,28; 0,61)***	6 (4; 10)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008)		36 miesięcy	HR=0,31 (0,18; 0,52)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012 appx)		80,6 miesięcy	OR=0,43 (0,25; 0,75)#	6 (4; 15)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Ocena niepełnosprawności									
Stale narastanie niepełnosprawności									
CAMMS223 (Coles 2008)	Stale narastanie niepełnosprawności	36 miesięcy	Stale narastanie niepełnosprawności w czasie 3 miesięcy: HR=0,42 (0,23; 0,77)	n/d	n/d	n/d	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
			Stale narastanie niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy: HR=0,25 (0,11; 0,57)	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN bata 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2011 appx)			Stale narastanie niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy: HR=0,26 (0,11; 0,58)	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
			Stale narastanie niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy: HR=0,31 (0,16; 0,59)##	n/d	n/d	n/d			
CAMMS223 (Coles 2012 appx)		80,6 miesięcy	Chorzy wolni od narastania niepełnosprawności w czasie 3 miesięcy: HR=0,42 (0,23; 0,77)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
			Chorzy wolni od narastania niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy: HR=0,26 (0,11; 0,58)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)			
Redukcja narastania niepełnosprawności									
CAMMS223 (Cofes 2011)	Redukcja narastania niepełnosprawności	36 miesięcy	HR=2,14 (1,18; 3,90)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zmiana oceny w skali EDSS									
CAMMS223 (Cofes 2008)	Zmiana oceny w skali EDSS	36 miesięcy	Poprawa wyniku w skali EDSS: OR=2,33 (1,34; 4,07)	5 (3; 15)	n/d	n/d	Dla wszystkich pozostałych końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Cofes 2012 appx)		80,6 miesięcy	Poprawa wyniku w skali EDSS: OR=2,54 (1,43; 4,50)###	5 (3; 12)	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Cofes 2008)		36 miesięcy	Pogorszenie wyniku w skali EDSS: OR=0,41 (0,23; 0,75)*	6 (4; 15)	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Cofes 2012 appx)		80,6 miesięcy	Brak zmian w wyniku w skali EDSS: OR=0,33 (0,19; 0,60)	4 (3; 9)	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta.1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)			
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD/HR/RD (95% CI)		
			Poprawa wyniku w skali EDSS - 2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM): OR=2,59 (1,40; 4,79)	5 (3; 13)	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
			Pogorszenie wyniku w skali EDSS - 2 cykle alemtuzumabu (w grupie ALM): OR=0,38 (0,20; 0,72)	5 (3; 13)	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Częstość rzutów i stałe narastania/niepełnosprawności (aktywność choroby)									
CARE MS I (Cohen 2012)		24 miesiące	Chorzy wolni od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności: OR=2,30 (1,59; 3,32)	6 (4; 10)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Cbres 2011)		36 miesięcy	Chorzy wolni od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (ocena na podstawie zmian w obrazie MRI): OR=1,72 (1,16; 2,57)	9 (5; 25)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
			Chorzy wolni od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 3 miesięcy): HR=0,39 (0,25; 0,60)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE		
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)					
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD/HR/RD (95% CI)				
			Chorzy wolni od rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 6 miesięcy): HR=0,33 (0,20; 0,54)								Krytyczna
Ocena aktywności choroby w skali MSFC											
CARE MS I (Cohen 2012)	Ocena aktywności choroby w skali MSFC	24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Wysoka		
Zmiany w obrazie MRI											
CAMMS223 (Cofes 2006)	Zmiany w obrazie MRI	36 miesięcy	Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2- zależnych MRI [%]: p=0,01*							Wysoka	Wysoka

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN bata 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/IMD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)			
CARE MS I (Cohen 2012)		24 miesiące	Zmiana frakcji miąższu mózgu [%]: p<0,0001	n/d	n/d	n/d	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Wysoka
		24 miesiące	Nowe lub powiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych MRI: OR=0,69 (0,48; 1,00)	12 (6; 1429)	n/d	n/d		Wysoka	Wysoka
CARE MS I (Cohen 2012)		24 miesiące	Ogniska demielinizacyjne oznaczone gadolinem w obrazach T2-zależnych MRI: OR=0,32 (0,19; 0,56)	9 (6; 17)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Graves 2013)	Zmiana widzenia w niskim kontraście	36 miesięcy	OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD/HR/IRD (95% CI)	Wysoka	Wysoka
Zmiana widzenia w niskim kontraście									
			Czas do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące) HR=0,557 (0,341; 0,911)	n/d	n/d	n/d	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami ^a	Wysoka	Wysoka

*p-wartość dla porównania z uwzględnieniem wszystkich punktów pomiaru obliczona testem Wei Lachin

**różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji: Rate ratio podane w badaniu wyniosło 0,35 (95% CI: 0,20; 0,60), p=0,0002

***w publikacji oceniono także istotność statystyczną różnicy między grupami dla podgrup: chorzy, u których stwierdzono obecność przeciwciał anty IFN beta 1a: p=0,0047 oraz chorzy, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty IFN beta 1a: p<0,0001; różnica między grupami jest statystycznie istotna także po przeprowadzeniu analizy wrażliwości, czyli: po wykluczeniu chorych przyjmujących alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby: p<0,0001, po uwzględnieniu wszystkich zrandomizowanych chorych: p<0,0001, po uwzględnieniu próby wybranej za pomocą metody eliminacji wstecznej: p<0,0001, po wykluczeniu wyników dla rzutów choroby z EDSS ocenionym przez niezasiępionych badaczy: p<0,0001 (na podstawie *Cohen 2012 appx*)

#różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji, na podstawie danych podanych w badaniu obliczono: OR wyniosło 0,44 (95% CI: 0,25; 0,77), RD= -0,18 (95% CI: -0,30; -0,06), p=0,003

##różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli po wykluczeniu chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji, HR=0,34 (95% CI: 0,17; 0,67), p=0,002

###różnica jest statystycznie istotna także dla analizy wrażliwości, czyli z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji. OR podany w badaniu wynosi 2,60 (95% CI:1,55; 4,38), $p=0,0003$;
^ dla zmiany wrażliwości na kontrast w badaniu wynik obliczony metodą *mixed model* z dostosowaniem pod względem wyjściowej wrażliwości na kontrast, wyniku EDSS, wieku, kraju pochodzenia i zapalenia nerwu wzrokowego w wywiadzie był istotny statystycznie, $p=0,0285$
Źródło: opracowanie własne na podstawie badań CARE MS i CAMMS223 wraz z publikacjami

8.11. Ocena bezpieczeństwa ALM względem IFN beta 1a

Analiza bezpieczeństwa alemtuzumabu w porównaniu z interferonem beta 1a została przeprowadzona na podstawie 2 badań randomizowanych *CAMMS223* i *CARE MS I*.

W badaniu *CARE MS I* chorych randomizowano do 3 grup jednak jedynie wyniki dla 2 grup (ALM 12 mg oraz IFN beta 1a 44 µg) były uwzględniane w niniejszej analizie.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – klasyfikacja układów i narządów). Autorzy badań klasyfikowali zdarzenia niepożądane inaczej, dlatego w przypadkach zdarzeń niepożądanych ogółem dla danej kategorii, jak np. zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, liczba chorych w tym punkcie nie będzie sumą chorych z poszczególnymi zdarzeniami w tabeli.

Według Cochrane Handbook [22] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i parametr RD, a gdy był on istotny statystycznie również parametr NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych, np. zakażenie wirusem *Herpes* występujące częściej w grupie badanej, parametr OR wyniósł 12,11 (95% CI: 3,75; 39,13), oznacza to, że szansa wystąpienia zakażenia wirusem *Hepres* jest 12,11 razy wyższa niż w grupie kontrolnej. Parametr RD wyniósł 0,15 (95% CI: 0,11; 0,19), co oznacza, że częstość występowania zakażenia wirusem *Herpes* jest o 15% większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wartość powyżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy kontrolnej. NNH wynosi w tym przypadku 6 (95% CI: 5; 9), co oznacza, że podanie 6 chorym ALM zamiast IFN beta 1a spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego zakażenia wirusem *Herspes* w czasie 24 miesięcy.

Dla pozytywnych punktów końcowych takich jak ból brzucha występujący częściej w grupie przyjmującej IFN beta 1a parametr OR wyniósł 0,30 (95% CI: 0,10; 0,85) i oznacza to, że szansa wystąpienia bólu brzucha w grupie otrzymującej ALM stanowi 30% tej szansy w grupie leczonej IFN beta 1a. Obliczony następnie parametr RD wyniósł -0,09 (95% CI: -0,17; -0,02), co oznacza, że częstość występowania bólu brzucha jest o 9% mniejsza w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, wartość poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej. Na podstawie tego parametru obliczono NNT, które wyniosło 12 (95% CI: 6; 50), a oznacza to, że podanie 12 chorym ALM zamiast IFN beta 1a pozwoli na uniknięcie 1 przypadku bólu brzucha w czasie 36 miesięcy.

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane dotyczące działań i zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu:

- ⊗ CAMMS223 w czasie 36 lub 80,6 miesięcy;
- ⊗ CARE MS I w czasie 24 miesięcy.

8.11.1. Zgony

Częstość występowania zgonów analizowano w badaniu CARE MS-I w czasie 24 miesięcy oraz w badaniu CAMMS223 w czasie 36 i 80,6 miesięcy. W odniesieniu do częstości zgonów przedstawionej w obu badaniach nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania zgonów na podstawie badań CAMMS223 oraz CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Zgon								
Okres obserwacji 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Okres obserwacji 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy*								
CAMMS223 (Coles 2012)	1 (0,9)	108	1 (0,9)	107	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

*w grupie ALM 12 mg odnotowano 0,2 zgony/100 pacjentolat, a w grupie IFN beta 1a 0,3 zgony/100 pacjentolat
Źródło: opracowanie własne

8.11.2. Działania i zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem oceniono na podstawie badania CAMMS223 w czasie 36 miesięcy. Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych analizowano na podstawie badania CARE MS I oraz CAMMS223.

Jedynie w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych innych niż rzuty SM wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść grupy kontrolnej.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań CAMMS223 oraz CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie działania niepożądane ogółem								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem rzutów SM [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące****								
CARE MS I (Cohen 2012)	69 (18,4)	376	27 (14,4)	187	1,33 (0,82; 2,16)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż rzuty SM								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012)	51 (13,6)	376	14 (7,5)	187	1,94 (1,04; 3,60)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Okres obserwacji: 36 miesięcy***								
CAMMS223 (Coles 2008)	24 (22,2)	108	24 (22,4)	107	0,99 (0,52; 1,88)	-0,002 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy*								
CAMMS223 (Coles 2012)	30 (27,8)	108	29 (27,1)	107	1,03 (0,57; 1,88)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane ogółem*****								
Okres obserwacji 24 miesiące****								
CARE MS I (Cohen 2012)	361 (96,0)	376	172 (92,0)	187	2,10 (1,00; 4,39)	0,04 (-0,003; 0,08)	n/d	NIE
Okres obserwacji 36 miesięcy**								
CAMMS223 (Coles 2008)	108 (100,0)	108	107 (100,0)	107	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*w grupie ALM 12 mg odnotowano 60 ciężkich zdarzeń niepożądanych (13 zdarzeń/100 pacjento-lat), a w grupie IFN beta 1a 87 ciężkich zdarzeń niepożądanych (23 zdarzenia/100 pacjento-lat)

**w grupie ALM odnotowano 2 229 zdarzeń niepożądanych (7,2 zdarzeń/osobę/rok), a w grupie IFN beta 1a odnotowano 1 404 zdarzeń niepożądanych (5,3 zdarzeń/osobę/rok)

***w grupie ALM odnotowano 43 ciężkie zdarzenia niepożądane (0,1 zdarzeń/osobę/rok), a w grupie IFN beta 1a odnotowano 87 ciężkich zdarzeń niepożądanych (0,3 zdarzeń/osobę/rok). Ciężkie zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia zagrażające życiu, prowadzące do zgonu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji, prowadzące do niepełnosprawności, prowadzące do powstania wady wrodzonej płodu lub wymagające interwencji medycznej lub chirurgicznej. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ponad dwukrotnie częściej w grupie IFN beta 1a w porównaniu do grupy ALM i były w dużej mierze spowodowane leczeniem nawrotów stwardnienia rozsianego

****w grupie ALM 12 mg odnotowano 5 829 zdarzeń niepożądanych (7,73 zdarzenia/osobę/rok), w grupie IFN beta 1a odnotowano 1 784 zdarzenia niepożądane (4,94 zdarzenia/osobę/rok)

*****w grupie ALM 12 mg odnotowano 98 ciężkich zdarzeń niepożądanych (0,13 zdarzenia/osobę/rok), w grupie IFN beta 1a odnotowano 33 ciężkie zdarzenia niepożądane (0,09 zdarzenia/osobę/rok)

*****w publikacji *Coles 2012* w grupie ALM 12 mg odnotowano ogółem 2 724 zdarzenia niepożądane (567 zdarzeń/100 pacjento-lat), a w grupie IFN beta 1a odnotowano 1 689 zdarzeń niepożądanych (449 zdarzeń/100 pacjento-lat), w badaniu *Coles 2012* podano jedynie informacje o liczbie chorych z danym zdarzeniem, w związku z powyższym nie było możliwe dokonanie jakichkolwiek dalszych obliczeń

^rzuty choroby rozpatrywane w ramach analizy bezpieczeństwa nie są tożsame z rzutami choroby rozpatrywanymi w ramach analizy skuteczności

Źródło: opracowanie własne

8.11.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W wyniku analizy statystycznej wyników badania *CARE MS I* wykazano, że spośród zakażeń i zarażeń pasożytniczych istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych ALM 12 mg i.v. raportowano występowanie: infekcji ogółem, zakażenia wywołanego *Candidia* ogółem, kandydozy jamy ustnej, zakażenia wirusem *Herpes*, zakażenia wirusem *Herpes simplex* w czasie 24 miesięcy. W badaniu *CARE MS I* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach grupy: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W wyniku analizy statystycznej wyników badania *CAMMS223* wykazano, że spośród zakażeń i zarażeń pasożytniczych istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych ALM 12 mg i.v. raportowano występowanie: infekcji ogółem w czasie 36 i 80,6 miesięcy. W badaniu *CAMMS223* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach grupy: zakażenia i zarażenia pasożytniczych, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki.

Tabela 41.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań *CAMMS223* i *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Infekcje ogółem								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I</i> (Cohen 2012)	7 (1,9)	376	2 (1,1)	187	1,75 (0,36; 8,53)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2008)	3 (2,8)	108	2 (1,9)	107	1,50 (0,25; 9,16)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy#								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2012)	6 (5,6)	108	3 (2,8)	107	2,04 (0,50; 8,37)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (Listeria)								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Cewnikowe zakażenie żyły centralnej								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Gruźlica rozsiana^^								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Opryszczkowe zapalenie opon mózgowych^^								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Infekcje ogółem								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012)	253 (67,3)	376	85 (45,5)	187	2,47 (1,72; 3,54)	0,22 (0,13; 0,30)	4 (3; 7)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	71 (65,7)	108	50 (46,7)	107	2,19 (1,26; 3,79)	0,19 (0,06; 0,32)	5 (3; 16)	TAK
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy##								
CAMMS223 (Coles 2012)	77 (71,3)	108	54 (50,5)	107	2,44 (1,39; 4,28)	0,21 (0,08; 0,34)	4 (2; 12)	TAK
Zakażenie wywołane Candidia ogółem^								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	21 (5,6)	376	4 (2,1)	187	2,71 (0,92; 8,00)	0,03 (0,003; 0,07)	33 (14; 333)	TAK

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Kandydoza[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	7 (1,9)	376	1 (0,5)	187	3,53 (0,43; 28,89)	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE
Kandydoza jamy ustnej[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	8 (2,1)	376	0 (0,0)	187	4,56 (1,04; 20,02)	0,02 (0,005; 0,04)	50 (25, 200)	TAK
Kandydoza jamy ustnej i gardła[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Kandydoza przełyku[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Kandydoza sromu i pochwy[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	7 (1,9)	376	2 (1,1)	187	1,75 (0,36; 8,53)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Opryszczkowe zapalenie opon mózgowych Herpes[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zakazenie wirusem Herpes[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	62 (16,5)	376	3 (1,6)	187	12,11 (3,75; 39,13)	0,15 (0,11; 0,19)	6 (5; 9)	TAK
Zakazenie wirusem Herpes simplex								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	50 (13,3)	376	3 (1,6)	187	9,41 (2,89; 30,58)	0,12 (0,08; 0,16)	8 (6; 12)	TAK

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	9 (8,3)	108	3 (2,8)	107	3,15 (0,83; 11,98)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
Zakażenie wirusowe Herpes								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	2 (1,9)	108	1 (0,9)	107	2,00 (0,18; 22,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania
^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania
^{^^^}zdarzenia niepożądane występujące $> 5\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup
[#]w grupie ALM 12 mg odnotowano wystąpienie 1,5 ciężkich infekcji/100 pacjento-lat, a w grupie IFN beta 1a odnotowano 0,8 ciężkich infekcji/100 pacjento-lat
^{##}w grupie ALM 12 mg odnotowano wystąpienie 62,2 infekcji/100 pacjento-lat, a w grupie IFN beta 1a odnotowano 35,4 infekcji/100 pacjento-lat
 Źródło: opracowanie własne

8.11.4. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele)

W badaniu CARE MS I oraz CAMMS223 nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym polipów i torbieli), w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Brodawczak pęcherza moczowego**								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47	0,00	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>(Cohen 2012 appx)</i>					(0,07; 286,79)	(-0,01; 0,01)		
Miesak gładkokomorkowy macicy								
Okres obserwacji: 24 miesiące**								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwór złośliwy tarczycy**								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Torbiel jajnika								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Torbiel jajnika (pęknięta)								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Nowotwór złośliwy								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	0 (0,0)	108	1* (0,9)*	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

*rak jelita grubego (0,0036 zdarzeń/osobę/rok)

**zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

Źródło: opracowanie własne

8.11.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W badaniu *CARE MS I* oraz *CAMMS223* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012)	5 (1,3)	376	0 (0,0)	187	4,52 (0,70; 29,25)	0,01 (-0,0009; 0,03)	n/d	NIE
Agranulocytoza**								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Małopłytkowość autoimmunologiczna**								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	3 (0,8)	376	0 (0,0)	187	4,49 (0,40; 49,88)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
Samoistna plamica małopłytkowa								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Okres obserwacji 80,6 miesięcy***								
CAMMS223 (Coles 2012)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012)	66 (17,6)	376	36 (19,3)	187	0,89 (0,57; 1,40)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Limfopenia*								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	26 (6,9)	376	8 (4,3)	187	1,66 (0,74; 3,75)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Małopłytkowość autoimmunologiczna*								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	3 (0,8)	376	0 (0,0)	187	4,49 (0,40; 49,88)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
Samoistna plamica małopłytkowa								
Okres obserwacji: 24 miesiące*								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	2 (1,9)	108	1 (0,9)	107	2,00 (0,18; 22,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Okres obserwacji 80,6 miesięcy***								
<i>CAMMS223 (Coles 2012)</i>	2 (1,9)	108	1 (0,9)	107	2,00 (0,18; 22,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

**zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

***samoistna plamica małopłytkowa została zdefiniowana jako: hemoglobina w normie, liczba białych krwinek w normie (poza limfopenię z powodu leczenia alemtuzumabem), bez powiększenia śledziony, rozmaz krwi w normie z wyjątkiem zmniejszenia liczby płytek (bez zlepiania) oraz albo potwierdzona liczba płytek 50 000/l, ale 100 000/l co najmniej 2 razy pod rząd w okresie co najmniej 1. miesiąca albo potwierdzona liczba płytek 50 000/l bez zlepiania co najmniej 2 razy pod rząd w dowolnym okresie czasu

Źródło: opracowanie własne

8.11.6. Zaburzenia układu immunologicznego

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *CARE MS I* wykazała, że istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii ALM 12 mg i.v. występowały zaburzenia układu immunologicznego ogółem w czasie 24 miesięcy.

W odniesieniu do szoku anafilaktycznego ocenianego w badaniu *CARE MS I* oraz autoimmunologicznego zapalenia tarczycy raportowanego w badaniu *CAMMS223* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Dane szczegółowo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Szok anafilaktyczny**								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,52 (0,07; 285,53)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia układu immunologicznego ogółem*								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	23 (6,1)	376	4 (2,1)	187	2,98 (1,02; 8,75)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	6 (5,6)	108	1 (0,9)	107	6,24 (0,74; 52,70)	0,05 (-0,0007; 0,09)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

**zdarzenie to, po pierwszej infuzji zostało zakwalifikowane jako szok anafilaktyczny, później jednak klasyfikację zmieniono na niedociśnienie nie związane z szokiem anafilaktycznym

Źródło: opracowanie własne

8.11.7. Zaburzenia endokrynologiczne

W badaniu *CARE MS I* w grupie chorych poddanych terapii ALM 12 mg i.v. znamienne statystycznie częściej niż w grupie przyjmującej IFN beta 1a 44 µg s.c. odnotowywano w czasie 24 miesięcy występowanie: zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą ogółem, nadczynności tarczycy, wola. W odniesieniu do pozostałych zaburzeń analizowanych w obrębie tej kategorii, w tym również w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W wyniku analizy danych z badania *CAMMS223* stwierdzono, że spośród zaburzeń endokrynologicznych istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii ALM 12 mg i.v. w porównaniu z IFN beta 1a 44 µg s.c. występowały zdarzenia niepożądane związane z tarczycą ogółem w czasie 36 i 80,6 miesięcy, nadczynności tarczycy w czasie 36 miesięcy. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu

do częstości występowania pozostałych zaburzeń z tej grupy, w tym także w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 45.

Częstość występowania zaburzeń endokrynologicznych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą ogółem								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012)	4 (1,1)	376	0 (0,0)	187	4,51 (0,56; 36,29)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy##								
CAMMS223 (Coles 2012)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Nadczynność tarczycy (Choroba Basedowa)^^								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Nadczynność tarczycy								
Okres obserwacji: 24 miesiące^^								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Przełom tarczycowy^^								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Wole^{AA}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą ogółem								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012)	68 (18,1)	376	12 (6,4)	187	3,22 (1,70; 6,11)	0,12 (0,06; 0,17)	8 (5; 16)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy*								
CAMMS223 (Coles 2008)	28 (25,9)	108	3 (2,8)	107	12,13 (3,56; 41,34)	0,23 (0,14; 0,32)	4 (3; 7)	TAK
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy#								
CAMMS223 (Coles 2012)	36 (33,3)	108	4 (3,7)	107	12,88 (4,39; 37,76)	0,30 (0,20; 0,39)	3 (2; 5)	TAK
Guzki tarczycy ^A								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nadczynność tarczycy								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{AA}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	28 (7,4)	376	3 (1,6)	187	4,93 (1,48; 16,45)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy*								
CAMMS223 (Coles 2008)	17 (15,7)	108	1 (0,9)	107	19,80 (2,58; 151,70)	0,15 (0,08; 0,22)	6 (4; 12)	TAK
Niedoczynność tarczycy								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{AA}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	18 (4,8)	376	4 (2,1)	187	2,30 (0,77; 6,90)	0,03 (-0,003; 0,06)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy*								
CAMMS223 (Coles 2008)	8 (7,4)	108	1 (0,9)	107	8,48 (1,04; 69,02)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Przełom tarczycowy[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Torbiel tarczycy*								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Wole								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	6 (1,6)	376	0 (0,0)	187	4,53 (0,82; 24,96)	0,02 (0,0009; 0,03)	50 (33; 1111)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy*								
CAMMS223 (Coles 2008)	1 (0,9)	108	1 (0,9)	107	0,99 (0,06; 16,05)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zapalenie tarczycy^{^&&}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	11 (2,9)	376	2 (1,1)	187	2,79 (0,61; 12,71)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE

#w grupie ALM 12 mg odnotowano 44 zdarzenia niepożądane związane z tarczycą (9,2 zdarzenia/100 pacjentolat), a w grupie IFN beta 1a 6 zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą (1,6 zdarzeń/osobę/100 pacjentolat)

##w grupie ALM odnotowano 1 ciężkie zdarzenie niepożądane związane z tarczycą (0,2 zdarzenia/osobę/rok), a w grupie IFN beta 1a nie odnotowano żadnego tego typu zdarzenia niepożadanego (0 zdarzeń/osobę/rok)

*zdarzenia niepożądane o podłożu autoimmunologicznym

&&Nadczynność tarczycy obejmuje: nadczynność tarczycy, choroba Basedowa; niedoczynność tarczycy obejmuje: niedoczynność tarczycy, pierwotna niedoczynność tarczycy; zapalenie tarczycy obejmuje: zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

Źródło: opracowanie własne

8.11.8. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W badaniu CAMMS223 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ALM 12 mg i.v. i IFN beta 1a 44 µg s.c. w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania (hipokalemii i odwodnienia) w czasie 36 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Hipokaliemia								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Odwodnienie								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.11.9. Zaburzenia psychiczne

W badaniu CARE MS-I oraz CAMMS223 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń psychicznych, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia psychiczne ogółem[^][^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	2 (0,5)	376	1 (0,5)	187	0,99 (0,09; 11,04)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Choroba afektywna dwubiegunowa								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Depresja								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Niepokój								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Bezsenna								
Okres obserwacji: 24 miesiące[^][^]								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	57 (15,2)	376	31 (16,6)	187	0,90 (0,56; 1,45)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy[^][^][^]								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	15 (13,9)	108	16 (15,0)	107	0,92 (0,43; 1,96)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
Depresja								
Okres obserwacji: 24 miesiące[^]								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	28 (7,4)	376	14 (7,5)	187	0,99 (0,51; 1,94)	-0,001 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy[^][^][^]								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	14 (13,0)	108	19 (17,8)	107	0,69 (0,33; 1,46)	-0,05 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Niepokój								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	24 (6,4)	376	10 (5,3)	187	1,21 (0,56; 2,58)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
<i>CAMMS223 (Cofes 2008)</i>	10 (9,3)	108	12 (11,2)	107	0,81 (0,33; 1,96)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych [^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^^^} zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

Źródło: opracowanie własne

8.11.10. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *CARE MS I* w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń układu nerwowego wykazano, że istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii z zastosowaniem alemtuzumabu niż w grupie chorych leczonych interferonem beta 1a odnotowywano wystąpienie: bólu głowy i zawrotów głowy w czasie 24 miesięcy. Odnotowano również istotnie statystycznie częstsze występowanie rzutu stwardnienia rozsianego w czasie 24 miesięcy wśród chorych przyjmujących IFN beta 1a w porównaniu z grupą chorych leczonych alemtuzumabem. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania pozostałych zaburzeń układu nerwowego, w tym także zdarzeń niepożądanych uznanych za ciężkie.

W badaniu *CAMMS223* nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z poddanych analizie zaburzeń układu nerwowego, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia neurologiczne ogółem								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	8 (7,4)	108	14 (13,1)	107	0,53 (0,21; 1,32)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
Ból głowy								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{^^}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Hipestezja (osłabienie czucia) w okolicy jamy ustnej								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,00)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Parestezje (czucie opaczne) w obrębie jamy ustnej								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,00)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Rzut stwardnienia rozsianego ^{^^}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	19 (5,1)	376	13 (7,0)	187	0,71 (0,34; 1,48)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Zdarzenia neurologiczne ogółem ^{^^^}								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	58 (53,7)	108	71 (66,4)	107	0,59 (0,34; 1,02)	-0,13 (-0,26; 0,003)	n/d	NIE
Ból głowy								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{^3}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	190 (50,5)	376	52 (27,8)	187	2,65 (1,82; 3,87)	0,23 (0,15; 0,31)	NNH=4 (3; 6)	TAK

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	31 (28,7)	108	30 (28,0)	107	1,03 (0,57; 1,87)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE
Niedoczulica [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	28 (7,4)	376	19 (10,2)	187	0,71 (0,39; 1,31)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
Parastezje [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	32 (8,5)	376	13 (7,0)	187	1,25 (0,64; 2,43)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
Postępująca wielogniskowa encefalopatia								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Rzut stwardnienia rozianego [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	80 (21,3)	376	73 (39,0)	187	0,42 (0,29; 0,62)	-0,18 (-0,26; -0,10)	NNT=6 (4; 10)	TAK
Zawroty głowy (ang. dizziness) [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	33 (8,8)	376	8 (4,3)	187	2,15 (0,97; 4,76)	0,04 (0,004; 0,09)	NNH=25 (11; 250)	TAK

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

[^] zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^} zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^^^} zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

Źródło: opracowanie własne

8.11.11. Zaburzenia w obrębie oka

W obu badaniach uwzględnionych w analizie (*CARE MS I* oraz *CAMMS223*) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zaburzeń w obrębie oka, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: zanik nerwu wzrokowego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Zanik nerwu wzrokowego								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Cofes 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia w obrębie oka ogółem[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	50 (13,3)	376	20 (10,7)	187	1,28 (0,74; 2,22)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w każdej z badanej grup
Źródło: opracowanie własne

8.11.12. Zaburzenia ucha i błędnika

W badaniu *CARE MS I* stwierdzono, że istotnie statystycznie częściej w grupie chorych przyjmujących terapię zawierającą ALM 12 mg i.v. niż w grupie chorych poddanych terapii interferonem beta 1a odnotowywano występowanie zaburzeń ucha i błędnika ogółem w czasie 24 miesięcy.

Z kolei w badaniu *CAMMS223* nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakichkolwiek zaburzeń ucha i błędnika w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: upośledzenie słuchu.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.

Częstość występowania zaburzenia ucha i błędnika na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Upośledzenie słuchu								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,00)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia ucha i błędnika ogółem[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	34 (9,0)	376	6 (3,2)	187	3,00 (1,24; 7,28)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w każdej z badanej grup

Źródło: opracowanie własne

8.11.13. Zaburzenia serca

W wyniku analizy częstości występowania zaburzeń serca w badaniu *CARE MS I* wykazano znamiennej statystycznie różnicę na niekorzyść grupy ALM 12 mg i.v. względem IFN beta 1a 44 µg s.c. jedynie w odniesieniu do występowania tachykardii. W przypadku pozostałych zaburzeń z tej kategorii nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *CAMMS223* nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zaburzeń serca.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.

Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Arytmia								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Migotanie przedsionków^{AAA}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Omdlenie								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{AA}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Tachykardia zatokowa^{AA}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia sercowo-naczyniowe								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zawał mięśnia sercowego								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	1 (0,9)	107	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Tachykardia^{AA*}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	35 (9,3)	376	3 (1,6)	187	6,30 (1,91; 20,75)	0,08 (0,04; 0,11)	12 (9; 25)	TAK

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

^A zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{AA} zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

Źródło: opracowanie własne

8.11.14. Zaburzenia naczyniowe

Zarówno w badaniu *CARE MS I* jak i *CAMMS22* nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zaburzeń naczyniowych, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badań *CAMMS223* i *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Krwotok mózgowy								
Okres obserwacji: 36 miesiące								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Niedociśnienie tętnicze^{^^*}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I</i> (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególne zainteresowania & zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych
Źródło: opracowanie własne

8.11.15. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W wyniku analizy badania *CARE MS I* wykazano, że istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii z zastosowaniem ALM 12 mg i.v. niż w grupie chorych poddanych leczeniem interferonem beta 1a odnotowywano wystąpienie: bólu jamy ustnej i gardła, duszności, kaszlu, zapalenia oskrzeli w czasie 24 miesięcy. W odniesieniu do pozostałych

zdarzeń niepożądanych wymienionych powyżej zaburzeń, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W badaniu CAMMS223 w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia wykazano, że istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii z zastosowaniem ALM 12 mg i.v. niż w grupie chorych poddanych terapii interferonem beta 1a odnotowywano wystąpienie: zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 36 miesięcy. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych wymienionych powyżej zaburzeń, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem^{^^}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	4 (1,1)	376	1 (0,5)	187	2,00 (0,22; 18,02)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Astma								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Świszczący oddech								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zapalenie oskrzeli								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Zatorowość płucna								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Ból jamy ustnej i gardła[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	42 (11,2)	376	11 (5,9)	187	2,01 (1,01; 4,01)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
Cytomegalowirusowe zapalenie płuc								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Duszność^{^&}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	32 (8,5)	376	4 (2,1)	187	4,26 (1,48; 12,22)	0,06 (0,03; 0,10)	16 (10; 33)	TAK
Grypa								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	28 (7,4)	376	11 (5,9)	187	1,29 (0,63; 2,65)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	10 (9,3)	108	6 (5,6)	107	1,72 (0,60; 4,91)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
Kaszel[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	39 (10,4)	376	10 (5,3)	187	2,05 (1,00; 4,20)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
Zakażenie dolnych dróg oddechowych^{^^}								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	12 (11,1)	108	2 (1,9)	107	6,56 (1,43; 30,07)	0,09 (0,03; 0,16)	11 (6; 33)	TAK
Zakażenie górnych dróg oddechowych								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I	57 (15,2)	376	25	187	1,16	0,02	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
(Cohen 2012 appx)			(13,4)		(0,70; 1,92)	(-0,04; 0,08)		
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{AAA}								
CAMMS223 (Coles 2008)	48 (44,4)	108	29 (27,1)	107	2,15 (1,22; 3,81)	0,17 (0,05; 0,30)	5 (3; 20)	TAK
Zapalenie błony śluzowej nosa [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	20 (5,3)	376	6 (3,2)	187	1,69 (0,67; 4,29)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zapalenie nosogardzieli [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	74 (19,7)	376	25 (13,4)	187	1,59 (0,97; 2,60)	0,06 (-0,001; 0,13)	n/d	NIE
Zapalenie oskrzeli [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	23 (6,1)	376	4 (2,1)	187	2,98 (1,02; 8,75)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i>								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zapalenie płuc wywołane wirusem <i>Herpes</i> [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zapalenie zatok [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	30 (8,0)	376	9 (4,8)	187	1,71 (0,80; 3,69)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

[^]zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{AAA}zdarzenia występujące $> 5\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

Źródło: opracowanie własne

8.11.16. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *CARE MS I* w grupie chorych poddanych terapii ALM 12 mg i.v. znamienne statystycznie częściej niż w grupie przyjmującej IFN beta 1a 44 µg s.c. w czasie 24 miesięcy odnotowano występowanie: biegunki, niestrawności, nudności oraz wymiotów. W odniesieniu do pozostałych zaburzeń analizowanych w obrębie tej kategorii, w tym również w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

W badaniu *CAMMS223* istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano w stosunku do częstości występowania: bólu brzucha oraz zaburzeń smaku w czasie 36 miesięcy. Zaburzenia te stwierdzano częściej w grupie chorych poddanych terapii IFN beta 1a 44 µg s.c. w porównaniu z ALM 12 mg i.v. Istotnym jest, że w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach tych zaburzeń nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy poddanymi analizie grupami chorych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań *CAMMS223* i *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Kamica ślinianek								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Martwica zęba								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Niedrożność jelit								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Niestrawność (dyspepsja)								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Nudności								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Przepuklina brzuszna								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Przetoka jelitowo-skórna								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Wymioty								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zakazenie zęba^{AA}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zapalenie błony śluzowej żołądka								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zapalenie otrzewnej								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zapalenie przetyku								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
					368,97			
Zapalenie wyrostka robaczkowego								
Okres obserwacji: 24 miesiące^^								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	2 (0,5)	376	1 (0,5)	187	0,99 (0,09; 11,04)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zapalenie żołądka i jelita grubego								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Ból w okolicach miednicy								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Biegunka								
Okres obserwacji 24 miesiące^								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	36 (9,6)	376	6 (3,2)	187	3,19 (1,32; 7,72)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy^^^								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	10 (9,3)	108	7 (6,5)	107	1,46 (0,53; 3,98)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
Ból brzucha								
Okres obserwacji 24 miesiące^								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	21 (5,6)	376	5 (2,7)	187	2,15 (0,80; 5,80)	0,03 (-0,004; 0,06)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy^^^								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	5 (4,6)	108	15 (14,0)	107	0,30 (0,10; 0,85)	-0,09 (-0,17; -0,02)	NNT=12 (6; 50)	TAK
Ból nadbrzusza^								
Okres obserwacji 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	22 (5,9)	376	0 (0,0)	187	4,74 (1,92; 11,70)	0,06 (0,03; 0,08)	NNH=16 (12; 33)	TAK

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Grzybicze martwicze zapalenie[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	12 (3,2)	376	3 (1,6)	187	2,02 (0,56; 7,25)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Niestrawność (dyspepsja)^{^*}								
Okres obserwacji 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	33 (8,8)	376	8 (4,3)	187	2,15 (0,97; 4,76)	0,04 (0,004; 0,09)	NNH=25 (11; 250)	TAK
Nudności								
Okres obserwacji 24 miesiące ^{^*}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	66 (17,6)	376	14 (7,5)	187	2,63 (1,44; 4,82)	0,10 (0,05; 0,15)	NNH=10 (6; 20)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	7 (6,5)	108	15 (14,0)	107	0,43 (0,17; 1,09)	-0,08 (-0,16; 0,01)	n/d	NIE
Wymioty^{^*}								
Okres obserwacji 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	42 (11,2)	376	4 (2,1)	187	5,75 (2,03; 16,30)	0,09 (0,05; 0,13)	NNH=11 (7; 20)	TAK
Zaburzenia smaku								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{^*}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	39 (10,4)	376	19 (10,2)	187	1,02 (0,57; 1,83)	0,00 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	10 (9,3)	108	22 (20,6)	107	0,39 (0,18; 0,88)	-0,11 (-0,21; -0,02)	NNT=10 (5; 50)	TAK
Zapalenie jamy ustnej^{^^^}								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	5 (4,6)	108	2 (1,9)	107	2,55 (0,48; 13,43)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^^^} zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

Źródło: opracowanie własne

8.11.17. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *CARE MS I* w obrębie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych wykazała, że istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii interferonem beta 1a niż w grupie chorych leczonych alemtuzumabem występowały: toksyczność dotycząca wątroby ogółem w czasie 24 miesięcy. W odniesieniu do pozostałych zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W badaniu *CAMMS223* znamienne statystycznie częściej w grupie chorych leczonych IFN beta 1a w porównaniu z chorymi przyjmującymi ALM w czasie 36 miesięcy zaobserwowano występowanie kamicy żółciowej. W odniesieniu do pozostałych zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Toksyczność dotycząca wątroby ogółem								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012)</i>	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Niewydolność wątroby								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Toksyczne zapalenie wątroby^{^^}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zapalenie wątroby typu A^{^^}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Toksyczność dotycząca wątroby ogółem								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012)</i>	15 (4,1)	376	32 (17,1)	187	0,21 (0,11; 0,38)	-0,13 (-0,19; -0,07)	8 (6; 15)	TAK
Dyskineza dróg żółciowych[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Hiperbilirubinemia[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Kamica żółciowa[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	3 (0,8)	376	0 (0,0)	187	4,49 (0,40; 49,88)	0,01 (-0,008; 0,02)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	2 (1,9)	108	16 (15,0)	107	0,11 (0,02; 0,48)	-0,13 (-0,20; -0,06)	8 (5; 17)	TAK
Nieprawidłowości funkcjonowania wątroby[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Powiększenie wątroby[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Stłuszczenie wątroby[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Tkliwość wątroby[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Toksyczne zapalenie wątroby[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	0 (0,0)	376	1 (0,5)	187	0,05 (0,00; 3,16)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

[&]zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

Źródło: opracowanie własne

8.11.18. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W wyniku analizy częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w badaniu *CARE MS I* wykazano znamiennej statystycznie różnicę na niekorzyść grupy ALM 12 mg i.v. względem IFN beta 1a 44 µg s.c. w odniesieniu do takich zdarzeń niepożądanych jak: pokrzywka, półpasiec, świąd, wysypka, uogólniona wysypka w czasie 24 miesięcy. W przypadku pozostałych zaburzeń z tej kategorii, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie wykazano znamiennej statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *CAMMS223* w czasie 36 miesięcy znamiennej statystycznie częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną raportowano występowanie wysypki. W przypadku pozostałych zaburzeń z tej kategorii, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie wykazano znamiennej statystycznie różnic między grupami.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 56.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań *CAMMS223* i *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Łęzłek naczynioruchowy^{AA}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I</i> (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	37 6	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ospa wietrzna								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2008)	1 (0,9)	10 8	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Pokrzywka^{AA&B}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I</i> (Cohen 2012 appx)	2* (0,5)	37 6	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Półpasiec^{^^}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	37 6	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zapalenie tkanki łącznej								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	10 8	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Ospa wietrzna [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	37 6	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Pokrzywka ^{^&}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	52 (13,8)	37 6	5 (2,7)	187	5,84 (2,29; 14,89)	0,11 (0,07; 0,15)	9 (6; 14)	TAK
Półpasiec								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	12 (3,2)	37 6	0 (0,0)	187	4,61 (1,37; 15,49)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
Rumień [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	20 (5,3)	37 6	6 (3,2)	187	1,69 (0,67; 4,29)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Stłuczenie								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	38 (10,1)	37 6	11 (5,9)	187	1,80 (0,90; 3,61)	0,04 (-0,003; 0,09)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	4 (3,7)	10 8	3 (2,8)	107	1,33 (0,29; 6,10)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Świad^{^A}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	52 (13,8)	376	3 (1,6)	187	9,84 (3,03; 31,96)	0,12 (0,08; 0,16)	8 (6; 12)	TAK
Uogólniona wysypka^{^A}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	28 (7,4)	376	2 (1,1)	187	7,44 (1,75; 31,59)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)	TAK
Wysypka								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{^B}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	174 (46,3)	376	9 (4,8)	187	17,04 (8,46; 34,29)	0,41 (0,36; 0,47)	2 (2; 2)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^A^A}								
CAMMS223 (Coles 2008)	28 (25,9)	108	15 (14,0)	107	2,15 (1,07; 4,30)	0,12 (0,01; 0,22)	8 (4; 100)	TAK

*zidentyfikowano rozbieżność między publikacją Coles 2008 (n=1) a załącznikiem Cohen 2012 appx (n=2), przyjęto podejście konserwatywne

^Bzdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

^Azdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^A^A}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^A^A^A}zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

Źródło: opracowanie własne

8.11.19. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu CARE MS I w stosunku do częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano w odniesieniu do częstości występowania bólu pleców, stawów, szyi w czasie 24 miesięcy na niekorzyść alemtuzumabu. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą ALM 12 mg i.v. i IFN beta 1a 44 µg s.c.

Podobnie nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakichkolwiek zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych, na podstawie badania CAMMS223.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Ból kończyn								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Ból pleców								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	-0,01 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Wysunięcie krążka międzykręgowego								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśni gałki ocznej								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zapalenie stawów								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Złamania								
Okres obserwacji: 36 miesiące								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Złamanie stopy^{^^}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Ból kończyn								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	35 (9,3)	376	15 (8,0)	187	1,18 (0,63; 2,21)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	17 (15,7)	108	14 (13,1)	107	1,24 (0,58; 2,66)	0,03 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
Ból pleców								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	48 (12,8)	376	13 (7,0)	187	1,96 (1,03; 3,71)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	8 (7,4)	108	10 (9,3)	107	0,78 (0,29; 2,05)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Ból stawów								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	41 (10,9)	376	10 (5,3)	187	2,17 (1,06; 4,43)	0,06 (0,01; 0,10)	16 (10; 100)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	15 (13,9)	108	11 (10,3)	107	1,41 (0,61; 3,22)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
Ból szyi[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	21 (5,6)	376	2 (1,1)	187	5,47 (1,27; 23,59)	0,05 (0,02; 0,07)	20 (14; 50)	TAK
Oslabienie mięśni[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	29 (7,7)	376	11 (5,9)	187	1,34 (0,65; 2,74)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Skurcze mięśni[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	20 (5,3)	376	6 (3,2)	187	1,69 (0,67; 4,29)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Uczucie dyskomfortu w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego^{^^^}								
Okres obserwacji: 36 miesiące								
CAMMS223 (Coles 2008)	24 (22,2)	108	22 (20,6)	107	1,10 (0,57; 2,12)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnie zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnie zainteresowania

^{^^^}zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

Źródło: opracowanie własne

8.11.20. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Stwierdzono, że w badaniu *CARE MS I* istotnie statystycznie częściej w grupie chorych przyjmujących terapię zawierającą ALM 12 mg i.v. niż w grupie chorych przyjmujących IFN beta 1a 44 µg s.c. odnotowywano występowanie zakażenia dróg moczowych w czasie 24 miesięcy. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych ocenianych w ramach grupy: zaburzenia nerek i dróg moczowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą ALM 12 mg i.v. i IFN beta 1a 44 µg s.c.

W badaniu *CAMMS223* nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zaburzeń nerek i dróg moczowych, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie wszystkich wyników poddanych analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 58.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Dysuria (bolesne oddawanie moczu)								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Kamica nerkowa								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Nietrzymanie moczu								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Skurcz pęcherza								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenie dróg moczowych								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zatrzymanie moczu								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	2 (1,9)	107	0,13 (0,01; 2,14)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem^a								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	53 (14,1)	376	22 (11,8)	187	1,23 (0,72; 2,09)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Obecność krwi w moczu [^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	20 (5,3)	376	6 (3,2)	187	1,69 (0,67; 4,29)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zakażenie dróg moczowych								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	64 (17,0)	376	8 (4,3)	187	4,59 (2,15; 9,79)	0,13 (0,08; 0,18)	7 (5; 12)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
CAMMS223 (Coles 2008)	10 (9,3)	108	13 (12,1)	107	0,74 (0,31; 1,76)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^^}zdarzenia występujące $> 5\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

& zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

Źródło: opracowanie własne

8.11.21. Ciąża, połóg i okres poporodowy

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach zaburzeń ciąży, połogu i w okresie poporodowym w obu analizowanych badaniach (CAMMS223 oraz CARE MS I).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Częstość występowania zaburzeń w okresie ciąży, połogu i w okresie poporodowym na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Poronienie (przed 20 tygodniem ciąży)*								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Poronienie partnerki**								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zagrozenie poronieniem*								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*punkt końcowy obserwowany wśród kobiet

**punkt końcowy obserwowany wśród mężczyzn

Źródło: opracowanie własne

8.11.22. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu *CARE MS I* istotnie wyższą częstość występowania nadmiernego krwawienia menstruacyjnego odnotowano w grupie ALM 12 mg i.v. w porównaniu do grupy IFN beta 1a 44 µg s.c. w czasie 24 miesięcy. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w ramach zaburzeń układu rozrodczego i piersi, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *CAMMS223* nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zaburzeń układu rozrodczego i piersi, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie wszystkich wyników poddanych analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 60.

Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi na podstawie badań *CAMMS223* i *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Endometrioza								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223 (Coles 2008 appx)</i>	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Nieregularne, obfite krwawienia menstruacyjne^{^^}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia miesiączkowania								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (1,4)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenie macicy^{^^}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenie szyjki macicy								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Nadmierne krwawienie menstruacyjne[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	25 (6,6)	376	2 (1,1)	187	6,59 (1,54; 28,12)	0,06 (0,03; 0,08)	16 (12; 33)	TAK
Zaburzenia miesiączkowania^{^^^}								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	8 (7,4)	108	9 (8,4)	107	0,87 (0,32; 2,35)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
Zapalenie pochwy*								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	4 (3,7)	108	2 (1,9)	107	2,02 (0,36; 11,26)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

*zdarzenia występujące > 5% chorych w każdej z badanych grup

[^]zdarzenia niepożądane występujące ≥5% w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

^{^^^}zdarzenia niepożądane występujące > 10% chorych w którejkolwiek z badanych grup

Źródło: opracowanie własne

8.11.23. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu *CARE MS I* w grupie chorych poddanych terapii ALM 12 mg i.v. znamienne statystycznie częściej niż w grupie przyjmującej IFN beta 1a 44 µg s.c. w czasie 24 miesięcy odnotowano występowanie: bólu, dreszczy, gorączki, uderzeń gorąca. Zaobserwowano również istotnie statystycznie częstsze występowanie objawów grypopodobnych i reakcji w miejscu wstrzyknięcia w czasie 24 miesięcy w grupie IFN beta 1a niż w grupie ALM. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych ocenianych w ramach zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *CAMMS223* istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano w stosunku do częstości występowania: reakcji w miejscu podania związanej z infuzją lub iniekcją, objawów grypopodobnych w czasie 36 miesięcy. Zaburzenia te stwierdzano częściej w grupie chorych poddanych terapii IFN beta 1a 44 µg s.c. w porównaniu z ALM 12 mg i.v. W odniesieniu do częstości występowania pozostałych zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy poddanymi analizie grupami chorych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badań *CAMMS223* i *CARE MS I*

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ^{AA}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I</i> (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	1 (0,5)	187	0,99 (0,09; 11,04)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Dyskomfort w klatce piersiowej								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
<i>CAMMS223</i> (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Gorączka								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Nieemożliwe do obliczenia	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zmęczenie								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Reakcja w miejscu podania związana z infuzją lub iniekcją#								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	4 (3,7)	108	58 (54,2)	107	0,03 (0,01; 0,09)	-0,51 (-0,61; -0,40)	NNT=2 (2; 3)	TAK
Ból[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	23 (6,1)	376	5 (2,7)	187	2,37 (0,89; 6,34)	0,03 (0,0009; 0,07)	NNH=33 (14; 1111)	TAK
Dreszcze^{^&}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	38 (10,1)	376	3 (1,6)	187	6,90 (2,10; 22,64)	0,09 (0,05; 0,12)	NNH=11 (8; 20)	TAK
Dyskomfort w klatce piersiowej^{^e}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	25 (6,6)	376	6 (3,2)	187	2,15 (0,87; 5,33)	0,03 (-0,001; 0,07)	n/d	NIE
Gorączka								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{^&}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	139 (37,0)	376	18 (9,6)	187	5,51 (3,24; 9,35)	0,27 (0,21; 0,34)	NNH=3 (2; 4)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^&&}								
CAMMS223 (Coles 2008)	12 (11,1)	108	11 (10,3)	107	1,09 (0,46; 2,59)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Objawy grypopodobne								
Okres obserwacji: 24 miesiące [^]								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	19 (5,1)	376	59 (31,6)	187	0,12 (0,07; 0,20)	-0,26 (-0,34; -0,19)	NNT=4 (3; 6)	TAK
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	6 (5,6)	108	29 (27,1)	107	0,16 (0,06; 0,40)	-0,22 (-0,31; -0,12)	NNT=5 (4; 9)	TAK
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia leku[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	19 (5,1)	376	87 (46,5)	187	0,06 (0,04; 0,11)	-0,41 (-0,49; -0,34)	NNT=3 (3; 3)	TAK
Uderzenia gorąca^{^&}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	44 (11,7)	376	10 (5,3)	187	2,35 (1,15; 4,77)	0,06 (0,02; 0,11)	NNH=16 (9; 50)	TAK
Zmęczenie								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{^&}								
<i>CARE MS I (Cohen 2012 appx)</i>	68 (18,1)	376	23 (12,3)	187	1,57 (0,95; 2,62)	0,06 (-0,003; 0,12)	n/d	NIE
Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{^^^}								
<i>CAMMS223 (Coles 2008)</i>	35 (32,4)	108	32 (29,9)	107	1,12 (0,63; 2,00)	0,03 (-0,10; 0,15)	n/d	NIE

[&]zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

[#]jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane występujące podczas infuzji ALM lub w czasie 2 dni po infuzji

^{^^^}zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

Źródło: opracowanie własne

8.11.24. Badania diagnostyczne

W wyniku analizy danych z badania *CARE MS I* stwierdzono, że spośród zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii ALM 12 mg i.v. w porównaniu z IFN beta 1a 44 µg s.c. doszło do wystąpienia: zmniejszenia liczby limfocytów

T, zmniejszenia liczby limfocytów CD4+, zmniejszenia liczby limfocytów CD8+ w czasie 24 miesięcy. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania pozostałych nieprawidłowości wyników badań diagnostycznych, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu CAMMS223 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, w tym także ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenianych w ramach tej grupy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 62.

Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia w wynikach badań endokrynologicznych ogółem^{^^}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia w wynikach badań endokrynologicznych ogółem[^]								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	21 (5,6)	376	5 (2,7)	187	2,15 (0,80; 5,80)	0,03 (-0,004; 0,06)	n/d	NIE
Zwiększenie masy ciała^{^^^}								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008)	8 (7,4)	108	7 (6,5)	107	1,14 (0,40; 3,27)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Zmniejszenie liczby limfocytów B⁺*								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	19 (5,1)	37 6	0 (0,0)	187	4,70 (1,78; 12,39)	0,05 (0,03; 0,07)	20 (14; 33)	TAK
Zmniejszenie liczby limfocytów CD4⁺**								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	26 (6,9)	37 6	4 (2,1)	187	3,40 (1,17; 9,89)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK
Zmniejszenie liczby limfocytów CD8⁺**								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	26 (6,9)	37 6	5 (2,7)	187	2,70 (1,02; 7,16)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (12; 100)	TAK
Zmniejszenie liczby limfocytów T⁺**								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	22 (5,9)	37 6	5 (2,7)	187	2,26 (0,84; 6,07)	0,33 (-0,001; 0,06)	n/d	NIE
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby								
Okres obserwacji: 24 miesiące ^{^, &}								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	5 (1,3)	37 6	6 (3,2)	187	0,41 (0,12; 1,35)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w każdej z badanej grup

[^]zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnie zainteresowania

^{^^^}zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

[&]zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

Źródło: opracowanie własne

8.11.25. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

W obu analizowanych badaniach (CARE MS I, CAMMS223) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, które uznano za ciężkie zdarzenia niepożądane.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Cieężkie zdarzenia niepożądane								
Niewłaściwa dawka leku ^{AA&}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	2 (0,5)	376	0 (0,0)	187	4,48 (0,24; 85,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Pooperacyjne zakażenie rany ^{AA}								
Okres obserwacji: 24 miesiące								
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	1 (0,3)	376	0 (0,0)	187	4,47 (0,07; 286,79)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Toksyeczność leku								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	0 (0,0)	107	Niemżliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zatrucie alkoholowe								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

^{AA}zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególnego zainteresowania

[&]zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

Źródło: opracowanie własne

8.11.26. Procedury medyczne i chirurgiczne

W badaniu CAMMS223 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń związanych z procedurami medycznymi i chirurgicznymi w czasie 36 miesięcy.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64.

Częstość występowania zaburzeń związanych z procedurami medycznymi i chirurgicznymi na podstawie badania CAMMS223

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Amputacja urazowa kończyny								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Odbarczenie kanału nadgarstka								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	0 (0,0)	108	1 (0,9)	107	0,13 (0,00; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Operacja szczęki								
Okres obserwacji: 36 miesięcy								
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

Zródło: opracowanie własne

8.11.27. Zaburzenia tarczycy

Na podstawie danych z publikacji Daniels 2014 do badania CAMMS223 oceniano również częstość występowania zaburzeń tarczycy. Jest to analiza *post-hoc* a dane dla poszczególnych chorych były od nowa oceniane i kategoryzowane przez jednego endokrynologa i w opinii autorów badania uzyskane wyniki mogą różnić się od tych przedstawionych w publikacji głównej. W związku z powyższym zdecydowano, że wyniki nie będą analizowane w kategorii zaburzenia endokrynologiczne, ale w odrębnym podrozdziale.

W odniesieniu do częstości występowania zaburzeń tarczycy ogółem, nadczynności tarczycy, jawnej nadczynności tarczycy ogółem oraz z powodu choroby Graves-Basedowa jak również dla subklinicznej nadczynności tarczycy z powodu choroby Graves-Basedowa, niedoczynności tarczycy i jawnej niedoczynności tarczycy w czasie 80,6 miesięcy wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy kontrolnej. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.

Częstość występowania zaburzeń tarczycy na podstawie badania CAMMS223

Punkt końcowy	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji: 80,6 miesięcy								
Zaburzenia tarczycy ogółem*	42 (38,9)	108	7 (6,5)	107	9,09 (3,85; 21,45)	0,32 (0,22; 0,43)	3 (2; 4)	TAK
Nadczynność tarczycy	32 (29,6)	108	6 (5,6)	107	7,09 (2,82; 17,81)	0,24 (0,14; 0,34)	4 (3; 7)	TAK
Jawna nadczynność tarczycy ogółem	23 (21,3)	108	3 (2,8)	107	9,38 (2,72; 32,31)	0,18 (0,10; 0,27)	5 (4; 10)	TAK
Jawna nadczynność tarczycy z powodu choroby Graves-Basedowa	21 (19,4)	108	1 (0,9)	107	25,59 (3,37; 194,04)	0,19 (0,11; 0,26)	5 (3; 9)	TAK
Jawna nadczynność tarczycy z powodu podostrego zapalenia tarczycy	2 (1,9)	108	2 (1,9)	107	0,99 (0,14; 7,16)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Subkliniczna nadczynność tarczycy ogółem	9 (8,3)	108	3 (2,8)	107	3,15 (0,83; 11,98)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
Subkliniczna nadczynność tarczycy z powodu choroby Graves-Basedowa	6 (5,6)	108	0 (0,0)	107	7,68 (1,52; 38,77)	0,06 (0,01; 0,10)	16 (10; 100)	TAK
Subkliniczna nadczynność tarczycy z powodu podostrego zapalenia tarczycy	2 (1,9)	108	3 (2,8)	107	0,65 (0,11; 3,99)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Subkliniczna nadczynność tarczycy o nieokreślonej etiologii	1 (0,9)	108	0 (0,0)	107	7,32 (0,15; 368,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Niedoczynność tarczycy	10 (9,3)	108	1 (0,9)	107	10,82 (1,36; 86,05)	0,08 (0,03; 0,14)	12 (7; 33)	TAK
Jawna niedoczynność tarczycy	8 (7,4)	108	0 (0,0)	107	7,83 (1,91; 32,05)	0,07 (0,02; 0,13)	14 (7; 50)	TAK
Subkliniczna niedoczynność tarczycy	2 (1,9)	108	1 (0,9)	107	2,00 (0,18; 22,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

Dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy analizowano różnice w wartościach końcowych stężeń TSH, wolnego T₃, wolnego T₄. Średnie stężenie wolnego T₃ przekraczało górną granicę normy a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Dla dwóch pozostałych parametrów nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.

Średnia różnica dla wartości końcowych stężenia TSH, wolnego T₃, wolnego T₄ na podstawie badania CAMMS223

Punkt końcowy*	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Okres obserwacji: 36 miesięcy						
Stężenie TSH [mIU/l]	4,1 (14,55)	95	1,6 (1,06)	73	2,50 (-0,44; 5,44)	NIE
Stężenie wolnego T ₃ [pmol/l]	5,7 (6,37)	95	4,3 (0,86)	73	1,40 (0,10; 2,70)	TAK
Stężenie wolnego T ₄ [pmol/l]	15,2 (10,21)	95	13,3 (2,49)	73	1,90 (-0,23; 4,03)	NIE

*stężenia w zakresie normy: TSH 0,47 do 5,01 mIU/l, wolne T₃ 2,5 do 5,3 pmol/l, wolne T₄ 9,1 do 23,8 pmol/l
Źródło: opracowanie własne

8.12. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania alemtuzumabu w dawce 12 mg w porównaniu z interferonem beta 1a w dawce 44 µg zostało ocenione na podstawie badań *CARE MS I* i *CAMSS223*.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania alemtuzumabu względem interferonu beta 1a oceniono według zaleceń GRADE [29].

Jakość badań, na podstawie których dokonano porównania bezpieczeństwa stosowania ALM względem IFN beta 1a jest wysoka, szczegóły przedstawiono w rozdziale dotyczącym skuteczności (Rozdział 8.10).

Waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna, gdyż wszystkie punkty odnoszące się do bezpieczeństwa stosowanych terapii są istotne klinicznie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zgonów, ciężkich działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rzutów SM. Różnic między interwencjami nie stwierdzono także w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem.

W częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych widoczna jest jednak przewaga interferonu beta 1a, niskie wartości NNH otrzymano w przypadku: infekcji ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą ogółem, nadczynności tarczycy, bólu głowy, zakażeń górnych dróg oddechowych, świądu, wysypki, zakażenia dróg moczowych i gorączki.

Odnotowano także przewagę ALM nad IFN beta 1a w części zdarzeń niepożądanych, siła alemtuzumabu jest duża w przypadku: toksyczności dotyczącej wątroby, kamicy żółciowej, objawów grypopodobnych i reakcji w miejscu podania leku.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa. Ze względu na fakt, iż w badaniach raportowano wiele zdarzeń niepożądanych, a jednocześnie dla wielu z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic

pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli część nieistotnych statystycznie wyników określono jedynie opisowo.

Tabela 67.
Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania ALM względem IFN beta 1a

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zgón									
CARE MS I (Cohen 2012, appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)	Zgón	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012)		Okres obserwacji: 80,6 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Działania i zdarzenia niepożądane ogółem									
CAMMS223 (Coles 2008, appx)	Działania lub zdarzenia niepożądane ogółem	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,02; 0,02)	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CARE MS I (Cohen 2012)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż rzuty SM: OR=1,94 (1,04; 3,60)	16 (9; 100)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
CAMMS223 (Coles 2008)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012)		Okres obserwacji: 80,6 miesiąca	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem									
CARE MS I (Cohen 2012)	Zdarzenia niepożądane ogółem	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
Ciężkie zarażenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012)		Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze – ciężkie zarażenia niepożądane	Okres obserwacji 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012)		Okres obserwacji 80,6 miesiąca	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Zarażenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze – zarażenia niepożądane	Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	Infekcje ogółem: OR=2,47 (1,72; 3,54)	4 (3; 7)	Dla wszystkich pozostałych punktów	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji 36 miesięcy	n/d	n/d	Infekcje ogółem: OR=2,19 (1,26; 3,79)	5 (3; 16)	końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012)		Okres obserwacji 80,6 miesiąca	n/d	n/d	Infekcje ogółem: OR=2,44 (1,39; 4,28)	4 (2; 12)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	Zakażenie wywołane Candidia ogółem: OR=2,71 (0,92;8,00)	33 (14; 333)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	Kandydoza jamy ustnej: OR=4,56 (1,04; 20,02)	50 (25, 200)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	Zakażenie wirusem Herpes: OR=12,11 (3,75; 39,13)	6 (5; 9)		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CARE IMS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Zakażenie wirusem Hepres simplex ^α : OR=9,41 (2,89; 30,58)	8 (6; 12)		Wysoka	Krytyczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele)									
Cieźkie zdarzenia niepożądane									
CARE IMS I (Cohen 2012 appx)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele)	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele) - ciężkie zdarzenia niepożądane	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele) - zdarzenia niepożądane	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012)		Okres obserwacji: 80,6 miesiąca	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012, appx)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2012)		Okres obserwacji 80,6 miesiąca	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia immunologiczne									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CARE IMS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia immunologiczne	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE IMS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem ^a	Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	OR=2,98 (1,02; 8,75)	25 (14; 100)	n/d	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012)	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	Okres obserwacji 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametry istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametry istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	MNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia endokrynologiczne									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)	Zaburzenia endokrynologiczne	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012)		Okres obserwacji: 80,6 miesiąca##	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012)	Zdarzenia niepożądane związane z tarczyca	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą ogółem: OR=3,22 (1,70; 6,11)	8 (5; 16)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą ogółem OR=12,13 (3,56; 41,34)	4 (3; 7)	grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2012)		Okres obserwacji: 80,6 miesiąca	n/d	n/d	Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą ogółem OR=12,88 (4,39; 37,76)	3 (2; 5)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Nadczynność tarczycy: OR=4,93 (1,48; 16,45)	16 (11; 33)		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	Nadczynność tarczycy: OR=19,80 (2,58; 151,70)	6 (4; 12)		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	Niedoczynność tarczycy*: OR=8,48 (1,04; 69,02)	16 (8; 100)		Wysoka	Krytyczna
		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Wole*: OR=4,53 (0,82; 24,96)	50 (33; 1111)		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia psychiczne	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008 appx)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE-IMS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia psychiczne	Okres obserwacji: 24 miesiące ^{1,2}	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
		Okres obserwacji: 36 miesięcy ^{1,2,3,4}	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego									
Głębokie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Zaburzenia układu nerwowego	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące ^{a, b}	n/d	n/d	n/d	n/d	wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Ból głowy ^{a, b} : OR=2,65 (1,82; 3,87)	4 (3; 6)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia układu nerwowego	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Rzut stwardnienia rozsianego ^a : OR=0,42 (0,29; 0,62)	6 (4; 10)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Zawroty głowy: OR=2,15 (0,97; 4,76)	25 (11; 250)		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia w obrębie oka									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Zapik nerwu wzrokowego	Okres obserwacji 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,32 (0,15; 368,97) RD=0,01 (-0,02; 0,03)	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia w obrębie oka ogólnie*	Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,28 (0,74; 2,22) RD= 0,03 (-0,03; 0,08)	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia ucha i błędnika									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Upośledzenie słuchu	Okres obserwacji 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,00; 6,76) RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zdarzenia niepożądane									
CARE-IMS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia ucha i błędniaka	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Zaburzenia ucha i błędniaka ogółem ^a OR=3,00 (1,24; 7,28)	16 (10; 50)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia serca									
Głębokie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Zaburzenia serca	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CARE-IMS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE-IMS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia serca ciężkie serca	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Tachykardia ^a : OR=6,30 (1,91; 20,75)	12 (9; 25)	n/d	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia naczyniowe									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Zaburzenia naczyniowe	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008 appx)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Ból jamy ustnej i gardła: OR=2,01 (1,01; 4,01)	20 (10; 100)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Duszność: OR=4,26 (1,48; 12,22)	16 (10; 33)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Kaszeln: OR=2,05 (1,00; 4,20)	20 (11; 100)		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	Zakażenie dolnych dróg oddechowych: OR=6,56 (1,43; 30,07)	11 (6; 33)		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^{***} : OR=2,15 (1,22; 3,81)	5 (3; 20)		Wysoka	Krytyczna

Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CARE MS I (Cohen 2012, appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Zapalenie oskrzeli: OR=2,98 (1,02; 8,75)	25 (14; 100)		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008, appx)	Zaburzenia żołądka i jelit	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012, appx)	Zaburzenia żołądka i jelit	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Biegunka ^a : OR=3,19 (1,32; 7,72)	16 (10; 50)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)	Zaburzenia żołądka i jelit	Okres obserwacji: 36 miesięcy	Ból brzucha ^{AAA} : 0,30 (0,10; 0,85)	12 (6; 50)	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	Ból nadbrzusza ^a : OR=4,74 (1,92; 11,70)	16 (12; 33)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	Niestwaność (dyspesja) ^{a,b} : OR=2,15 (0,97; 4,76)	25 (11; 250)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	Nudności ^{a,b} : OR=2,63 (1,44; 4,82)	10 (6; 20)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	Wymioty ^{a,b} : OR=5,75 (2,03; 16,30)	11 (7; 20)		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
Cieężkie zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Okres obserwacji 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE IMS I (Cohen 2012)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Okres obserwacji: 24 miesiące	Toksyczność dotycząca wątroby ogółem: 0,21 (0,11; 0,38)	8 (6; 15)	n/d	n/d	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	Kamica żółciowa ^A : 0,11 (0,02; 0,48)	8 (5; 17)	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CARE IMS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE-MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Pokrzywka ^a : OR=5,84 (2,29; 14,89)	9 (6; 14)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CARE-MS II (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Półpasiec ^a : OR=4,61 (1,37; 15,49)	33 (20; 100)		Wysoka	Krytyczna
CARE-MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Świąd ^a : OR=9,84 (3,03; 31,96)	8 (6; 12)		Wysoka	Krytyczna
CARE-MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Uogólniona wysypka ^a : OR=7,44 (1,75; 31,59)	16 (11; 33)		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CARE-MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Wysypka ⁸ : OR=17,04 (8,46; 34,29)	2 (2; 2)		Wysoka	Krytyczna
		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	Wysypka ^{AAA} : OR=2,15 (1,07; 4,30)	8 (4; 100)		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
Cieżkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Okres obserwacji: 36 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE-MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Ból pleców ^A : OR=1,96 (1,03; 3,71)	16 (9; 100)	Dla wszystkich pozostałych punktów	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAIRE IMS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Ból stawów*: OR=2,17 (1,06; 4,43)	16 (10; 100)	końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Ból szyi*: OR=5,47 (1,27; 23,59)	20 (14; 50)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
Głęźkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Okres obserwacji: 24 miesiące*	n/d	n/d	Zakażenie dróg moczowych: OR=4,59 (2,15; 9,79)	7 (5; 12)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Ciąża, poróg i okres poporodowy									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Zaburzenia związane z ciążą, porogiem i okresem poporodowym	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS2008 (Coles 2008 appx)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Nadmierne krwawienie menstruacyjne*: OR=6,59 (1,54; 28,12)	16 (12; 33)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008 appx)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	Reakcja w miejscu podania związana z infekcją lub infekcją: 0,03 (0,01; 0,09)	2 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
CARE IMS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	Boła: OR=2,37 (0,89; 6,34)	33 (14; 1111)	Wysoka	Krytyczna
CARE MS (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	Dreszcze ^{h, i} : OR=6,90 (2,10; 22,64)	11 (8; 20)	Wysoka	Krytyczna
CARE IMS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące ^{h, i}	n/d	n/d	n/d	Gorączka ^{h, i} : OR=5,51 (3,24; 9,35)	3 (2; 4)	Wysoka	Krytyczna
CARE IMS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące ^h	Objawy grypopodobne ^{h, i} : 0,12 (0,07; 0,20)	4 (3; 6)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	Objawy grypopodobne ^{MM} : 0,16 (0,06; 0,40)	5 (4; 9)	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
CARE-MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia leku ^A : 0,06 (0,04; 0,11)	3 (3; 3)	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna
CARE-MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Uderzenia gorąca ^A : OR=2,35 (1,15; 4,77)	16 (9; 50)		Wysoka	Krytyczna
Badania diagnostyczne									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CARE-MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia związane z badaniami diagnostycznymi	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Coles 2008)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Zmniejszenie liczby limfocytów B ^s : OR=4,70 (1,78; 12,39)	20 (14; 33)		Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Zaburzenia związane z badaniami diagnostycznymi	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Zmniejszenie liczby limfocytów CD4 ^s : OR=3,40 (1,17; 9,89)	20 (12; 100)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CARE MS I (Cohen 2012 appx)		Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	Zmniejszenie liczby limfocytów CD8 ^s : OR=2,70 (1,02; 7,16)	25 (12; 100)		Wysoka	Krytyczna
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CARE MS I (Cohen 2012 appx)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Okres obserwacji: 24 miesiące	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie	Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Coles 2008 appx)		Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Procedury medyczne i chirurgiczne									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
CAMMS223 (Coles 2008 appx)	Procedury medyczne i chirurgiczne	Okres obserwacji: 36 miesięcy	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia tarczycy									
CAMMS223 (Daniels 2014)	Zaburzenia tarczycy	Okres obserwacji: 80,6 miesięcy	n/d	n/d	Zaburzenia tarczycy ogółem: OR=9,09 (3,85; 21,45)	3 (2; 4)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Daniels 2014)		Okres obserwacji: 80,6 miesięcy	n/d	n/d	Nadczynność tarczycy: OR=7,09 (2,82; 17,81)	4 (3; 7)		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Daniels 2014)		Okres obserwacji: 80,6 miesięcy	n/d	n/d	Jawna nadczynność tarczycy ogółem: OR=9,38 (2,72; 32,31)	5 (4; 10)		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Daniels 2014)		Okres obserwacji: 80,6 miesięcy	n/d	n/d	Jawna nadczynność tarczycy z powodu choroby Graves-Basedowa: OR=25,59 (3,37; 194,04)	5 (3; 9)		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Daniels 2014)		Okres obserwacji: 80,6 miesięcy	n/d	n/d	Subkliniczna nadczynność tarczycy z powodu choroby Graves-Basedowa: OR=7,68 (1,52; 38,77)	16 (10; 100)		Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Daniels 2014)		Okres obserwacji: 80,6 miesięcy	n/d	n/d	Niedoczynność tarczycy: OR=10,82 (1,36; 86,05)	12 (7; 33)		Wysoka	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ALM (przewaga ALM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ALM (przewaga IFN beta 1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
CAMMS223 (Daniels 2014)		Okres obserwacji: 80,6 miesięcy	n/d	n/d	Jawna niedoczynność tarczycy: OR=7,83 (1,91; 32,05)	14 (7; 50)	OR/RD (95%CI)	Wysoka	Krytyczna
CAMMS223 (Daniels 2014)		36 miesięcy	n/d	n/d	Stężenie wolnego T _s : MD=1,40 (0,10; 2,70)	n/d		Wysoka	Krytyczna

*zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w każdej z badanej grup

**zdarzenie to, po pierwszej infuzji zostało zakwalifikowane jako szok anafilaktyczny, później jednak klasyfikację zmieniono na niedociśnienie niezwiązane z szokiem anafilaktycznym

^zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ w którejkolwiek z badanej grup lub szczególnego zainteresowania

^^zdarzenia niepożądane występujące ≥ 2 chorych lub zdarzenia niepożądane uznane za szczególne zainteresowania

^^^zdarzenia niepożądane występujące $> 10\%$ chorych w którejkolwiek z badanych grup

&zdarzenia niepożądane, które mogły być także związane z infuzją, występujące u $\geq 5\%$ chorych lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z infuzją występujące u ≥ 2 chorych

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań CARE MS I i CAMMS223

8.13. Analiza dodatkowa

8.13.1. Zaburzenia związane z infuzją oraz obecność przeciwciał

W poniższej tabeli przedstawiono częstość zdarzeń związanych z infuzją raportowanych w grupie przyjmującej ALM. Interferon beta 1a podawany był drogą iniekcji, dlatego nie były w tej grupie raportowane tego typu zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia ciężkie nie występowały często. Do najczęściej występujących zdarzeń związanych z infuzją należą: bezsenność, ból głowy, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, dreszcze, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej, gorączka, niestrawność, nudności, pokrzywka, świąd, uderzenia gorąca, wysypka, zaburzenia smaku, zdarzenia neurologiczne oraz zmęczenie. Wysypka występowała szczególnie często.

Tabela 68.

Częstość występowania zaburzeń związanych z infuzją na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
Zdarzenia związane z infuzją ogółem				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	12 (3,2)	376	n/d	187
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	2 (1,9)	108	n/d	107
Okres obserwacji: 80,6 miesiąca				
CAMMS223 (Coles 2012)	4 (3,7)	108	n/d	107
Reakcje związane z infuzją				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	1 (0,9)	108	n/d	107
Ból głowy				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ból mięśni				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Bradykardia				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Bradykardia zatokowa				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	n/d	107
Dyskomfort w klatce piersiowej				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Gorączka				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Migotanie przedsionków				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	2 (0,5)	376	n/d	187
Migrena				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Nadciśnienie tętnicze				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	1 (0,9)	108	n/d	107
Niedociśnienie tętnicze				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	2 (0,5)	376	n/d	187

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC	
	n (%)	N	n (%)	N
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	0 (0,0)	108	n/d	107
Niewłaściwa dawka leku				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	2 (0,5)	376	n/d	187
Nudności				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Obrzęk naczynioruchowy				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Pokrzywka				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Syndrom pnia mózgu (ang. brain stem syndrome)				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Szok anafilaktyczny*				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Tachykardia				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Tachykardia zatokowa				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ucisk w gardle				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Zapalenie opłucnej				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	1 (0,3)	376	n/d	187
Zdarzenia niepożądane				
Zdarzenia związane z infuzją ogółem				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	338 (89,9)	376	n/d	187
Okres obserwacji: 36 miesięcy#				
CAMMS223 (Coles 2008)	106 (98,1)	108	n/d	107
Okres obserwacji: 80,6 miesiąca				
CAMMS223 (Coles 2012)	106 (98,1)	108	n/d	107
Bezsenność^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	21 (19,4)	108	n/d	107
Ból głowy^{AAA}				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	160 (42,6)	376	n/d	187
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	60 (55,6)	108	n/d	107
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	14 (13,0)	108	n/d	107
Dreszcze^{AAA}				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	38 (10,1)	376	n/d	187

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC	
	n (%)	N	n (%)	N
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	19 (17,6)	108	n/d	107
Duszność ^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	14 (13,0)	108	n/d	107
Dyskomfort w klatce piersiowej ^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	15 (13,9)	108	n/d	107
Gorączka ^{AAA}				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	125 (33,2)	376	n/d	187
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	39 (36,1)	108	n/d	107
Niestrawność ^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	12 (11,1)	108	n/d	107
Nudność ^{AAA}				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	51 (13,6)	376	n/d	187
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	22 (20,4)	108	n/d	107
Pokrzywka				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	43 (11,4)	376	n/d	187
Świad ^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	30 (27,8)	108	n/d	107

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC	
	n (%)	N	n (%)	N
Uderzenia gorąca^{AAA}				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	43 (11,4)	376	n/d	187
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	11 (10,2)	108	n/d	107
Wymioty^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	9 (8,3)	108	n/d	107
Wysypka^{AAA}				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	155 (41,2)	376	n/d	187
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	96 (88,9)	108	n/d	107
Zaburzenia smaku^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	15 (13,9)	108	n/d	107
Zdarzenia neurologiczne^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	23 (21,3)	108	n/d	107
Zmęczenie^{AAA}				
Okres obserwacji: 36 miesięcy				
CAMMS223 (Coles 2008)	26 (24,1)	108	n/d	107

*zdarzenie to, po pierwszej infuzji zostało zakwalifikowane jako szok anafilaktyczny, później jednak klasyfikację zmieniono na niedociśnienie nie związane z szokiem anafilaktycznym

#jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane występujące podczas infuzji ALM lub w czasie 2 dni po infuzji

^{AAA}zdarzenia niepożądane występujące > 10% chorych w którejkolwiek z badanych grup

Źródło: opracowanie własne

Poniżej zamieszczono dane dotyczące obecności przeciwciał w grupie ALM i IFN beta 1a.

Przeciwciała wiążące ALM raportowano i analizowano w obydwu badaniach włączonych do analizy. Autorzy badań wskazują, że obecność przeciwciał nie miała wpływu na farmakodynamikę i efektywność leczenia.

Przeciwciała anty IFN beta 1a były raportowane i analizowane jedynie w badaniu CARE MS I, ich obecność ma wpływ na farmakodynamikę, wyniki w obrazie MRI i kliniczną odpowiedź na leczenie [25].

Tabela 69.
Częstość występowania przeciwciał na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I

Badanie (publikacja)	ALM 12 mg IV		IFN beta 1a 44 µg SC	
	n (%)	N	n (%)	N
Przeciwciała wiążące alemtuzumab (>2.000 U/ml)				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CAMMS223 (Coles 2008)	51 (26,3)	194	n/d	n/d
Okres obserwacji: 1 miesiąc po zastosowaniu 2. cyklu ALM				
CARE MS I (Cohen 2012)	b/d (86,0)*	b/d	n/d	n/d
Przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko interferonowi beta 1a				
Okres obserwacji: 24 miesiące				
CARE MS I (Cohen 2012)	n/d	n/d	22 (12,6)	175

*przed zastosowaniem 2. cyklu alemtuzumabu przeciwciała wiążące ALM występowały u 29% chorych
Źródło: opracowanie własne

8.13.2. Ocena bezpieczeństwa oraz ostrzeżenia przedstawione w Charakterystykach Produktów Leczniczych

8.13.2.1. Alemtuzumab

Na podstawie ChPL Lemtrada® przedstawiono działania niepożądane u chorych leczonych alemtuzumabem, szczegóły znajdują się w tabeli poniżej (Tabela 70) oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania alemtuzumabu, zestawienie przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 71).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Lemtrada® (u $\geq 20\%$ chorych) były wysypka, ból głowy, gorączka i zakażenia dróg oddechowych [14].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku alemtuzumab [14].

Tabela 70.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych alemtuzumabem

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego	Bardzo często
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie żołądka i jelit, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha	Często
	Zakażenie w obrębie zębów, opryszczka narządów płciowych, grzybica paznokci	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, leukopenia	Bardzo często
	Limfadenopatia	Często
	Immunologiczna plamica małopłytkowa, małopłytkowość, obniżone stężenie hemoglobiny, obniżony hematokryt	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwolnienia cytokin	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy, wole, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw tkankom tarczycy	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność*, niepokój	Często
	Depresja	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Bardzo często
	Nawrót stwardnienia rozsianego, zawroty głowy*, niedoczulica, parestezja, drżenie, zaburzenia smaku*	Często
	Zaburzenia czucia, przeczulica	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Niewyraźne widzenie	Bardzo często
	Zapalenie spojówek	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz*, rzadkoskurcz, kołatanie serca	Często
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie*	Bardzo często
	Niedociśnienie*, nadciśnienie	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*, kaszel, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła	Często
	Ucisk w gardle, czkawka, podrażnienie gardła	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka	Nudności*	Bardzo często

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działania niepożądane	Częstość występowania
I jelit	Ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność*, zapalenie jamy ustnej	Często
	Zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy, krwawienie z dziąseł, dysfagia	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka*, wysypka*, świąd*	Bardzo często
	Uogólniona wysypka*, rumień, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik	Często
	Pęcherze, nocne poty	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz, krwimocz	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe	Często
	Dysplazja szyjki macicy, brak miesiączki	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka*, zmęczenie*	Bardzo często
	Dyskomfort w klatce piersiowej*, dreszcze*, ból*, obrzęk obwodowy, astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie, ból w miejscu infuzji	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Słuczenia	Często

*działania niepożądane zgłoszone jako reakcje związane z infuzją; oprócz działań niepożądanych przedstawionych w powyższej tabeli do reakcji związanych z infuzją zaliczono również migotanie przedsionków i reakcje anafilaktyczną występujące z częstością poniżej 0,5% wartości odcięcia dla powiązanych zdarzeń

Źródło: opracowanie własne na podstawie [14]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Alemtuzumab nie jest rekomendowany do leczenia chorych z nieaktywną postacią choroby ani tych, którzy są stabilni w trakcie aktualnego leczenia [14].

Chorzy leczeni alemtuzumabem muszą otrzymać Ulotkę dla pacjenta, Kartę ostrzegawczą pacjenta oraz Poradnik dla pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia, chorych należy poinformować o zagrożeniach i korzyściach związanych z leczeniem, a także o konieczności poddania się trwającej 48 miesięcy obserwacji po ostatniej infuzji alemtuzumabu [14].

Tabela 71.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania alemtuzumabu

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
Autoimmunizacja	<p>Leczenie może skutkować wytworzeniem autoprzeciwciał i zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby autoimmunologicznej, w tym immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP, ang. <i>idiopathic thrombocytopenic purpura</i>), chorób tarczycy lub, rzadziej, nefropatii (np. choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których wystąpiły wcześniej choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane, chociaż dostępne dane nie sugerują możliwości pogorszenia istniejących wcześniej stanów z autoagresji wskutek leczenia alemtuzumabem.</p>
	<p style="text-align: center;">Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP)</p> <p>Możliwe jest wystąpienie ITP podczas leczenia alemtuzumabem. Immunologiczna plamica małopłytkowa ujawniała się zazwyczaj w okresie od 14 do 36 miesięcy po pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy. Do objawów immunologicznej plamicy małopłytkowej mogą należeć (choć nie tylko one): łatwe powstawanie zasinień, wybroczyny, samoisiste krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, krwioplucie), krwawienia miesiączkowe nieregularne lub o nasileniu większym niż zwykle. Kwioplucie może również wskazywać na chorobę z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i wymaga przeprowadzenia odpowiedniego rozpoznania różnicowego. Należy przypominać pacjentowi o konieczności zachowania czujności pod kątem możliwych objawów oraz niezwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w razie jakichkolwiek wątpliwości.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez 48 miesięcy od ostatniej infuzji, należy wykonywać badanie morfologiczne krwi z rozmazem.</p> <p>W sytuacji potwierdzenia wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej należy natychmiast podjąć odpowiednią interwencję medyczną, w tym niezwłocznie skierować chorego do specjalisty.</p>
Choroby tarczycy	<p style="text-align: center;">Nefropatie</p> <p>Nefropatie, w tym chorobę z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych zaobserwowano u 0,3% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego. Zazwyczaj pojawiały się one w ciągu 39 miesięcy po ostatnim podaniu alemtuzumabu. W badaniach klinicznych stwierdzono 2 przypadki choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych, obydwaj przypadki miały ciężki przebieg, zostały wykryte wcześniej dzięki obserwacji klinicznej oraz monitorowaniu wyników badań laboratoryjnych i zakończyły się pomyślnie po zastosowaniu leczenia.</p> <p>Choroba z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych może prowadzić do niewydolności nerek wymagającej dializy i (lub) przeszczepu, jeśli szybko nie zostanie podjęte leczenie, i zagrażającej życiu w wypadku zaniedbania leczenia.</p>
	Choroby tarczycy

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>W ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego u około 36% chorych leczonych ALM w dawce 12 mg zaobserwowano autoimmunologiczne choroby tarczycy w ciągu 48 miesięcy po pierwszej ekspozycji na ALM. Zdarzenia związane z tarczycą występowały częściej u chorych z chorobami tarczycy w wywiadzie zarówno w grupie leczonej ALM, jak i w grupie leczonej interferonem beta 1a. U chorych z czynną chorobą tarczycy ALM można podawać, jeżeli potencjalne korzyści usprawiedliwiają ryzyko. Obserwowane autoimmunologiczne choroby tarczycy obejmowały nadczynność lub niedoczynność tego gruczołu. Większość zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Przed dopuszczeniem produktu leczniczego do obrotu poważne zdarzenia wystąpiły u mniej niż 1% chorych. Tylko choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy wystąpiły u więcej niż 1 chorego. Większość przypadków dotyczących gruczolu tarczowego leczono konwencjonalnymi metodami, jednak u niektórych chorych wymagana była interwencja chirurgiczna. W badaniach klinicznych pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia związane z tarczycą, uzyskali zgodę na ponowne leczenie ALM. Mimo że doświadczenie w tym zakresie jest ograniczone, nie zaobserwowano pogorszenia stopnia ciężkości zaburzeń tarczycy u chorych poddanych ponownemu leczeniu. Możliwość dalszego leczenia ALM należy rozważyć indywidualnie na podstawie oceny stanu klinicznego konkretnego chorego.</p> <p>Niezależnie od wyniku testu na obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO, ang. <i>thyroid peroxidase</i>) przed rozpoczęciem leczenia, u chorych mogą wystąpić działania niepożądane związane z tarczycą. Należy zatem u wszystkich chorych okresowo wykonywać badania stężenia (anty-TPO).</p>
	<p style="text-align: center;">Cytopenie</p> <p>W ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego rzadko zgłaszano podejrzenie cytopenii autoimmunologicznych, takich jak neutropenia, niedokrwistość hemolityczna czy pancytopenia. W celu monitorowania cytopenii należy wykonywać badania morfologiczne krwi. W razie potwierdzenia cytopenii należy niezwłocznie podjąć odpowiednią interwencję medyczną, w tym skierowanie do specjalisty.</p>
<p>Reakcje związane z infuzją</p>	<p>W ciągu 24 godzin od zakończenia stosowania alemtuzumabu występują reakcje związane z infuzją. Większość z tych reakcji może być spowodowana uwalnianiem cytokin w czasie infuzji. U większości chorych były to działania o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Należały do nich często: ból głowy, wysypka, gorączka, nudności, pokrzywka, świąd, bezsenność, dreszcze, zaczerwienienie, zmęczenie, duszność, zaburzenia smaku, dyskomfort w klatce piersiowej, uogólniona wysypka, częstoskurcz, niestrawność, zawroty głowy i ból. Poważne reakcje wystąpiły u 3% chorych i obejmowały przypadki gorączki, pokrzywki, migotania przedsionków, nudności, dyskomfortu w klatce piersiowej i niedociśnienia. Objawy kliniczne reakcji anafilaktycznych mogą wydawać się podobne do objawów klinicznych reakcji związanych z infuzją, jednak charakteryzują się wyższym stopniem ciężkości i mogą zagrażać życiu. Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadziej niż reakcje związane z infuzją. W celu złagodzenia reakcji związanych z infuzją zaleca się stosowanie premedykacji: leki przeciwhistaminowe i (lub) przeciwgorączkowe przed co najmniej jedną infuzją ALM.</p>
<p>Zakażenia</p>	<p>Zakażenia miały przeważnie nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Czas trwania zakażeń był zazwyczaj standardowy, a objawy ustępowały po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia. W przypadku kobiet zalecane jest przeprowadzanie raz w roku badania przesiewowego pod kątem zakażenia wirusem HPV (ang. <i>Human Papilloma Virus</i> – wirus brodawczaka ludzkiego).</p> <p>Podczas badań klinicznych z udziałem grupy kontrolnej u pacjentów leczonych ALM oraz IFN beta 1a zgłaszano występowanie gruźlicy</p>

Ostrzeżenia i środki ostrożności	
Zaburzenia	
Nowotwory złośliwe	<p>Tak jak w przypadku innych terapii immunomodulacyjnych, rozpoczynając podanie ALM, należy zachować ostrożność u chorych z występującym wcześniej i (lub) aktywnym nowotworem złośliwym. Obecnie nie wiadomo, czy alemtuzumab zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych tarczycy, jednak sama tylko autoimmunologiczna choroba tarczycy może być czynnikiem ryzyka nowotworów złośliwych tarczycy.</p>
Antykoncepcja	<p>U myszy w czasie ciąży i po porodzie obserwowano przenikanie przez łożysko ALM i jego potencjalną aktywność farmakologiczną. Kobiety w wieku rozrodczym powinny w czasie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu kursu leczenia ALM stosować skuteczną metodę antykoncepcji.</p>
Szczepienia	<p>Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego o działaniu immunomodulacyjnym, przed rozpoczęciem kursu leczenia ALM chorzy, którzy nie chorowali na ospę wietrzną lub którzy nie zostali zaszczepieni przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV, ang. <i>Varicella zoster virus</i>), powinni zostać przebadani pod kątem obecności przeciwciał przeciw wirusowi VZV. U chorych, u których nie wykryto tych przeciwciał, należy rozważyć wykonanie szczepienia przeciw wirusowi VZV przed rozpoczęciem leczenia ALM. Aby umożliwić wystąpienie pełnego działania szczepionki przeciw wirusowi VZV, należy odłożyć leczenie ALM na okres 6 tygodni po szczepieniu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [14]

8.13.2.2. Interferon beta 1a

Na podstawie ChPL Avonex® (proszek do sporządzenia roztworu do infuzji) oraz Rebif® (roztwór w ampułko-strzykawce) przedstawiono działania niepożądane u chorych leczonych interferonem beta 1a, szczegóły znajdują się w poniższych tabelach (Tabela 72, Tabela 73) oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania interferonu beta 1a, szczegóły zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 74).

Najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu produktu Avonex® są objawy grypopodobne: bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności. Są one szczególnie nasilone w początkowej fazie leczenia, a częstość ich występowania zmniejsza się wraz z kontynuacją terapii. Przejściowe objawy neurologiczne przypominające objawy nasilenia stwardnienia rozsianego (SM) mogą wystąpić natomiast po wstrzyknięciu leku. W każdym momencie leczenia może dojść do przejściowego wzmożenia napięcia mięśniowego i (lub) ciężkiego osłabienia mięśniowego, które uniemożliwia wykonywanie ruchów dowolnych. Objawy te występują w ograniczonym czasie trwania w zależności od kolejnych wstrzyknięć i mogą powtarzać się po kolejnych wstrzyknięciach (w niektórych przypadkach związane są z występowaniem objawów grypopodobnych).

Działania niepożądane zostały wyrażone w pacjento-latach i podana wraz z wyszczególnieniem częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjento-lat), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjento-lat), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ pacjento-lat), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ pacjento-lat), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$ pacjento-lat), oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Pacjento-czas jest sumą indywidualnych jednostek czasu, w których chory uczestniczący w badaniu był poddany działaniu produktu Avonex® przed wystąpieniem działania niepożądanego. Na przykład 100 osobo-lat można obserwować u 100 chorych leczonych przez okres jednego roku lub u 200 chorych leczonych przez okres pół roku. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań (badania kliniczne i badania obserwacyjne, z okresem obserwacji od dwóch do sześciu lat) i inne działania niepożądane o nieznanym częstości zgłoszone w trakcie badań rejestracyjnych.

Tabela 72.
Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Avonex®

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca, arytmia, tachykardia	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Pancytopenia, trombocytopenia	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Spastyczność mięśni, niedoczulica	Często
	Objawy neurologiczne, omdlenie, wzmożone napięcie, zawroty głowy, parestezje, drgawki, migrena	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wyciek wodnisty z nosa	Często
	Duszność	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, nasilone pocenie się, siniaki	Często
	Łysienie	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka pęcherzykowa, pokrzywka, nasilenie łuszczycy	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	Często
	Układowy toczeń rumieniowaty, osłabienie mięśni, zapalenie stawów	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ropień w miejscu wstrzyknięcia	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie	Często
	Rozszerzenie naczyń	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się	Bardzo często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się	Często

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, bóle w klatce piersiowej	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem)	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność	Często
	Próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Często
	Zmniejszenie liczby płytek	Niezbyt często
	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Częstość nieznana

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Avonex® [16].

Największą częstość występowania działań niepożądanych (u około 70% chorych) związanych z terapią produktem Rebif® wykazują objawy grypopodobne, szczególnie na początku terapii. U około 30% chorych występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Badania laboratoryjne często wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów. Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta 1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku.

Poniżej przedstawiono dane, dotyczące częstości występowania działań niepożądanych, uzyskane podczas badań klinicznych stwardnienia rozsianego (placebo – 824 chorych; Rebif® 22 µg podawany 3 razy w tygodniu – 398 chorych; Rebif® 44 µg podawany 3 razy w tygodniu – 727 chorych). Dane te zostały zebrane w okresie 6 miesięcy. Dodatkowo

przedstawiono działania niepożądane zebrane z okresu porejestacyjnego (częstość tych działań jest nieznana).

Działania niepożądane zostały podane wraz z wyszczególnieniem częstości występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/1000$ do $< 1/10000$), bardzo rzadkie ($\leq 1/10000$), oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 73.
Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Rebif®

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	Bardzo często
	Zakrzepowa plamica małopłytkowa/ zespół hemolityczno-mocznicy	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Drgawki, przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, kłafki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego, zespół Stevensa-Johnsona, wypadanie włosów	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból stawów	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zaburzenia czynności tarczycy objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ropień w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
	Infekcje w miejscu wstrzyknięcia w tym zapalenie tkanki łącznej	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Incydenty zakrzepowo-zatorowe	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność	Często
	Próby samobójcze	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne	Bardzo często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka	Często

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, ropień lub naciek w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz	Bardzo często
	Znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Rebif® [17]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Chorych należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta 1a, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego. Objawy te są zwykle najwyraźniejsze na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Poniżej przedstawiono specjalne ostrzeżenia oraz środki ostrożności przy stosowaniu interferonu beta 1a.

Tabela 74.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania interferonu beta 1a

Ostrzeżenia i środki ostrożności	
Zaburzenia	Depresja i myśli samobójcze
<p>Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania IFN beta 1a chorym z zaburzeniami depresyjnymi w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze. Depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Chorych leczonych IFN beta 1a należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Chorzy wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii IFN beta 1a i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia IFN beta 1a.</p>	
Zaburzenia drgawkowe	
<p>Należy zachować ostrożność w wypadku przepisywania IFN beta 1a chorym z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości oraz chorym z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie.</p>	
Choroby serca	
<p>Chorzy z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta 1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta 1a, mogą okazać się obciążające dla chorych z chorobami serca.</p>	
Martwica w miejscu wstrzyknięcia	
<p>U chorych stosujących IFN beta 1a opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, chorych należy poinformować o konieczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia; • zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce. <p>Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób chory podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Jeżeli u chorego wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki IFN beta 1a. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie, aż do momentu wygojenia skóry. Chorzy z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.</p>	

Ostrzeżenia i środki ostrożności	
Zaburzenia	<p>W badaniach klinicznych często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności ALAT), a u 1-3% chorych aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-cioкратно w stosunku do górnej granicy normy. Aktywność ALAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność ALAT zwiększy się ponad 5-cioкратно w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę leku, a następnie, po unormowaniu aktywności ALAT, stopniowo zwiększać dawkę. U chorych z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością ALAT, należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia. Leczenie IFN beta 1a należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczką lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.</p> <p>Interferony beta mogą powodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby. Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.</p>
Zmiany wyników badań laboratoryjnych	<p>Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań wymaganych do monitorowania chorych ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia interferonem beta 1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczenie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.</p>
Zaburzenia czynności tarczycy	<p>U chorych stosujących IFN beta 1a mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu.</p>
Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego	<p>Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta 1a chorym z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz chorym z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.</p>
Przeciwciała neutralizujące	<p>W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta 1a. Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do zmian klinicznych i zmian w rezonansie magnetycznym. Jeśli chory słabo reaguje na leczenie IFN beta 1a i ma przeciwciała neutralizujące, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w przypadku kontynuowania leczenia.</p>

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
Alkohol/benzylowy	<p>Produkt leczniczy zawiera 2,5 mg alkoholu benzyloвого na dawkę.</p> <p>Nie należy podawać wcześniakom ani noworodkom. Lek może powodować zatrucia i reakcje anafilaktyczne u niemowląt i dzieci do 3. roku życia.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [16, 17]

8.13.3. Podsumowanie

Zgodnie z danymi z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lemtrada®* zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi bardzo często podczas stosowania alemtuzumabu były: wysypka, ból głowy, gorączka i zakażenia dróg oddechowych, co potwierdzają wyniki badań *CAMMS223* i *CARE MS I*.

W charakterystyce produktu leczniczego Lemtrada® (alemtuzumab) przedstawiono dodatkowo zdarzenia niepożądane, występujące u co najmniej 0,5% chorych, opisane w 3 badaniach klinicznych (*CAMMS223*, *CARE MS I*, *CARE MS II*¹⁶) dotyczących leczenia chorych z RRMS za pomocą ALM w dawce 12 mg, które nie zostały ujęte w badaniach włączonych do niniejszej analizy takie jak: limfadenopatia, leukopenia, obniżone stężenie hemoglobiny, obniżony hematokryt, zespół uwolnienia cytokin, drżenie, zaburzenia czucia, przeczulica, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, częstoskurcz, rzadkoskurcz, kołatanie serca, zaczerwienienie, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, czkawka, podrażnienie gardła, zaparcia, refluks żołądkowo-przełykowy, krwawienie z dziąseł, dysfagia, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik, pęcherze, nocne poty, białkomocz, dysplazja szyjki macicy, brak miesiączki, obrzęk obwodowy, astenia, ból w miejscu infuzji, zmniejszenie masy ciała.

Przedstawiono także dodatkowe dane dotyczące zdarzeń związanych z infuzją leku. Zdarzenia ciężkie nie występowały często. Do najczęściej występujących (>10% chorych) zdarzeń związanych z infuzją należą: bezsenność, ból głowy, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, dreszcze, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej, gorączka, niestrawność, nudności, pokrzywka, świąd, uderzenia gorąca, wysypka, zaburzenia smaku, zdarzenia neurologiczne oraz zmęczenie. Wysypka występowała szczególnie często po 36 miesiącach stosowania ALM (88,9% chorych).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Avonex® (interferon beta 1a) najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi po zastosowaniu produktu Avonex® były objawy grypopodobne: gorączka, dreszcze, osłabienie, bóle głowy i nudności, co również potwierdzają wyniki badań *CAMMS223* i *CARE MS I*.

¹⁶badanie to zostało wykluczone z analizy – do badania włączani byli chorzy, u których zastosowano II linię leczenia ALM

Dodatkowo w charakterystyce produktu leczniczego Avonex® przedstawiono inne zdarzenia niepożądane, które nie zostały ujęte w badaniach włączonych do analizy. Spośród nich bardzo często zgłaszano: leukopenię, niedokrwistość i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz. Często raportowano znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz. Natomiast niezbyt często zgłaszane były: martwica w miejscu wstrzyknięcia i ropień lub naciek w miejscu wstrzyknięcia. Przedstawiono także zdarzenia o nieznanym częstości występowania, takie jak: zespół hemolityczno-mocznicowy, drgawki, zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki), zespół Stevensa-Johnsona, wypadanie włosów, incydenty zakrzepowozatorowe, reakcje anafilaktyczne i próby samobójcze.

Zarówno alemtuzumab jak i interferon beta 1a zawierają specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności jakie należy zachować przy ich stosowaniu. W przypadku alemtuzumabu najważniejsze ostrzeżenia dotyczą autoimmunizacji, natomiast w przypadku interferonu beta 1a należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko wystąpienia depresji i myśli samobójczych.

9. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, na podstawie których możliwa byłaby ocena efektywności praktycznej, brak możliwości skonfrontowania efektywności klinicznej i praktycznej;
 - ⊗ wysoki odsetek chorych, którzy przegrali leczenie wśród osób przyjmujących interferon beta 1a w badaniu CAMMS223 (za główny powód przerywania leczenia uznano brak skuteczności i wystąpienie zdarzeń niepożądanych, jedynie 59% chorych przyjmujących IFN beta 1a ukończyło badanie trwające 36 miesięcy w porównaniu do 83% chorych przyjmujących alemtuzumab);
 - ⊗ w badaniu CAMMS223 u 26 chorych (7,8%) utracono dane dotyczące MRI;
 - ⊗ w badaniu CAMMS223 nie analizowano wpływu przeciwciał anty IFN beta 1a na skuteczność leczenia.
-

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo alemtuzumabu względem interferonu beta 1a w leczeniu pierwszej linii chorych na RRMS.

Skuteczność

Udowodniono, że terapia ALM skuteczniej niż terapia IFN beta 1a zmniejsza częstość rzutów, w tym roczną częstość rzutów ocenianą w czasie 24, 36 i 80,6 miesiąca. Podczas analizy czynników mogących mieć wpływ na wyniki skuteczności, dowiedziono także, iż zastosowanie ALM u chorych, u których objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI wynosi co najmniej 9,96 ml wiąże się z większą skutecznością opiniowanego leku w redukcji częstości rzutów choroby (także rocznej częstości rzutów). Niskie wartości NNT świadczą ponadto o dużej sile interwencji. Częstość rzutów choroby jest klinicznie istotna w ocenie skuteczności leczenia SM, nie odnaleziono jednak informacji jak duża redukcja rzutów świadczy o klinicznie istotnej różnicy między grupami.

Dowiedziono, że ALM skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejsza niepełnosprawność chorych (redukuje stałe narastanie niepełnosprawności w czasie 36 i 80,6 miesiąca, zwiększa odsetek chorych wolnych od narastania niepełnosprawności w czasie 36 miesięcy oraz redukuje wynik w skali EDSS w czasie 36, 60 i 80,6 miesiąca, co oznacza cofnięcie niepełnosprawności). Siła analizowanej interwencji jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT. Nie zaobserwowano jednak, by ALM istotnie skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejszał niepełnosprawność w czasie 24 miesięcy. Istotna klinicznie zmiana w skali EDSS wynosi co najmniej 1,0, różnice średnich między grupami nie przekraczały jednak tej wartości.

Analiza aktywności choroby, czyli częstości rzutów i stałego narastania niepełnosprawności wykazała istotną przewagę ALM nad IFN beta 1a zarówno po 24 jak i po 36 miesiącach. Siła interwencji po 36 miesiącach jest nieznacznie mniejsza niż ta siła w przypadku częstości rzutów i oceny niepełnosprawności ocenianych oddzielnie w czasie 36 miesięcy.

Nie stwierdzono różnic w skuteczności ALM i IFN beta 1a w redukcji aktywności choroby ocenianej w skali MSFC.

Redukcja ognisk demielinizacyjnych była porównywalna w obydwu ocenianych grupach, zastosowanie ALM skutkowało jednak znacznie mniejszą redukcją frakcji miąższu mózgu w porównaniu z IFN beta 1a. Dodatkowo, w grupie stosującej ALM obserwowano mniej nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w porównaniu z IFN beta 1a, siła interwencji jest jednak niska.

W zakresie zmiany widzenia w niskim kontraście wyniki w grupach były porównywalne jednak dla czasu do utrwalonego pogorszenia wrażliwości na kontrast o 0,15 jednostek logarytmicznych (pogorszenie utrzymujące się przez 3 miesiące) wykazano przewagę ALM.

Wnioskowanie na podstawie przedstawionych powyżej wyników wymaga zwrócenia uwagi na fakt, że w badaniu *CAMMS223* po 36 miesiącach większość chorych nie kontynuowała leczenia alemtuzumabem. Spośród chorych leczonych alemtuzumabem w dawce 12 mg, którzy kontynuowali uczestnictwo w badaniu, między 48. a 60. miesiącem 4 chorych powtórzyło 1 cykl ALM, a między 60. a 72. miesiącem 4 chorych przyjęło 1 cykl ALM. Należy także mieć na względzie, że wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu, podczas przedłużenia okresu obserwacji mogli stosować interferon beta 1a, octan glatirameru lub inne leki modyfikujące przebieg choroby. Autorzy badania przeprowadzili jednak analizę wrażliwości z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji. Analiza ta wykazała, że wymienione czynniki nie miały wpływu na uzyskane wyniki, a tym samym potwierdzona została skuteczność ALM.

W badaniu tym nie raportowano jednak obecności przeciwciał anty IFN beta 1a (w badaniu *CARE MS I* raportowano i analizowano), a ich obecność ma wpływ na farmakodynamikę, wyniki w obrazie MRI i odpowiedź kliniczną na leczenie.

Na podstawie wyników z badania *CAMMS223* możliwe jest wnioskowanie, iż podanie ALM skutkuje długookresową efektywną redukcją częstości rzutów oraz zmniejszeniem niepełnosprawności, należy jednak podkreślić, iż w badaniu tym nie analizowano częstości występowania przeciwciał anty IFN beta 1a, które mają wpływ na wyniki a tym samym wnioski, a ocena rzeczywistej przewagi ALM nad IFN beta 1a wymaga analizy skuteczności w podgrupie chorych, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty IFN beta 1a [25].

Podsumowując, w obydwu badaniach włączonych do analizy większość wyników dotyczących skuteczności jest zbieżna, nie zaobserwowano jednak, by ALM istotnie

skuteczniej niż IFN beta 1a zmniejszał niepełnosprawność w czasie 24 miesięcy (badanie *CARE MS I*). Różnice te zostały zaobserwowane w dłuższym horyzoncie czasowym (badanie *CAMMS223*). Alemtuzumab należy więc uznać za interwencję skuteczniejszą niż IFN beta 1a redukującą częstość rzutów oraz narastanie niepełnosprawności.

Profil bezpieczeństwa

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zgonów, ciężkich działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rzutów SM. Nie stwierdzono także różnic między interwencjami w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem bez względu na ciężkość.

W częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych widoczna jest jednak przewaga interferonu beta 1a, niskie wartości NNH otrzymano w przypadku: infekcji ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą ogółem, nadczynności tarczycy, bólu głowy, zakażeń górnych dróg oddechowych, świądu, wysypki, zakażenia dróg moczowych i gorączki.

Odnotowano także przewagę ALM nad IFN beta 1a w części zdarzeń niepożądanych, siła alemtuzumabu jest duża w przypadku: toksyczności dotyczącej wątroby, kamicy żółciowej, objawów grypopodobnych i reakcji w miejscu podania leku.

Przedstawiony w analizie profil bezpieczeństwa nie odbiega od profilu zobrazowanego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lemtrada®*.

Dodatkowo przeanalizowano zdarzenia niepożądane związane z infuzją ALM. Szczególnie często występowała wysypka, natomiast zdarzenia ciężkie nie występowały często.

Ponadto, należy podkreślić, że autorzy badania *CAMMS223* wskazują, iż stosowanie alemtuzumabu jest związane z wystąpieniem samoistnej plamicy małopłytkowej. W badaniu *CAMMS223* odnotowano wystąpienie ITP (ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura* – idiopatyczna plamica małopłytkowa) u 2,8% chorych otrzymujących ALM i 0,9% chorych przyjmujących IFN beta 1a, natomiast w badaniu *CARE MS I* odnotowano wystąpienie ITP u 1,0% chorych stosujących alemtuzumab, nie odnotowano takiego zdarzenia niepożądanego u żadnego chorego, który stosował interferon beta 1a. Zdarzenie to było także raportowane we wcześniejszych badaniach klinicznych, w których alemtuzumab był podawany m.in. po przeszczepie komórek macierzystych. W przypadku zastosowania

alemtuzumabu odnotowano większy odsetek chorych, u których doszło do zakażenia wirusem *Herpes* w porównaniu do interferonu beta 1a. W celu przeciwdziałania wystąpienia zakażenia wirusem *Hepres* profilaktycznie stosowana jest terapia za pomocą acykłowiru.

Autorzy badań *CAMMS223* oraz *CARE MS I* podkreślają, iż zastosowanie alemtuzumabu u chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym pozwala uzyskać optymalne korzyści terapeutyczne, umożliwia kontrolę choroby, a ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest mniejsze niż w przypadku interferonu beta 1a podawanego podskórnie.

Podsumowanie

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy stwierdzono, że alemtuzumab jest interwencją znacznie skuteczniejszą niż interferon beta 1a, a korzyści zdrowotne ze stosowania alemtuzumabu wśród chorych z RRMS przeważają nad ryzykiem.

Z wyżej opisanych wniosków wynika, iż zasadnym jest stosowanie alemtuzumabu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego* w I linii leczenia.

11. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na lepszą skuteczność alemtuzumabu w porównaniu do interferonu beta 1a. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo alemtuzumabu jest porównywalne z bezpieczeństwem interferonu beta 1a stosowanego w tym wskazaniu.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE jakość danych oceniono na wysoką. Stwierdzono też, że waga punktów końcowych ocenianych w analizie skuteczności jest krytyczna (ocena częstości rzutów, ocena niepełnosprawności oraz aktywność choroby) lub wysoka (ocena w skali MSFC oraz zmiany w obrazie MRI), ponieważ są istotne klinicznie lub niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wagę wszystkich punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono natomiast na krytyczną.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości badaniach randomizowanych z liczną i reprezentatywną grupą chorych. Populacja chorych włączona do badań *CAMMS223* i *CARE MS I* jest zgodna z populacją przedstawioną we wniosku refundacyjnym w związku z czym, można uznać, że jest ona reprezentatywna i wyniki obu badań można odnosić na populację docelową. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako niska, ponieważ nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, porównanie efektywności klinicznej i praktycznej nie było więc możliwe.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania jednoramienne. Badań tych nie włączono do analizy z powodu zbyt wysokiej dawki ALM przyjmowanej przez większość chorych. Badanie *Hirst 2008* [127] to kohortowe badanie przeprowadzone na 39 chorych na SM o agresywnym i nawrotowym przebiegu, w którym większość chorych przyjmowała ALM w dawce większej niż 12 mg. Natomiast badanie *Cossum 2011* [124] jest również badaniem kohortowym, do którego włączono 248 chorych na SM o różnym przebiegu, leczonych lub nieleczonych wcześniej na SM, przez większość czasu trwania badania chorzy przyjmowali ALM w dawce większej niż 12 mg. Profil bezpieczeństwa przedstawiony w tych

badaniach obrazuje jednak, iż podanie ALM w większej dawce nie skutkuje znacznym pogorszeniem profilu bezpieczeństwa.

Ponadto, w rejestrach badań klinicznych odnaleziono 7 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane, obserwacyjne kohortowe przeprowadzone wśród chorych uczestniczących w badaniu *CARE MS I* lub *CARE MS II*) i 6 badań trwających, jeszcze nie rekrutujących, w fazie rekrutacji chorych lub po jej zakończeniu. Trzy spośród tych badań dotyczą porównania ALM względem IFN beta 1a, a kolejne 4 to jednoramienne badania eksperymentalne. Nie wydaje się, żeby zakończenie i/lub opublikowanie wymienionych badań mogło wpłynąć na wyniki niniejszej analizy.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono dwa wiarygodne opracowania wtórne – przegląd systematyczny *Garnock-Jones 2014* oraz *Menge 2014*, w których analizowano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu w populacji docelowej. Wszystkie badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy zostały włączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Autorzy przeglądu *Garnock-Jones 2014* ocenili, iż alemtuzumab jest skuteczną opcją terapeutyczną aktywnej postaci stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym, również w przypadku długookresowej obserwacji (do 60 miesięcy). Ponadto uznali, iż ALM wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa, przy czym zaznaczono, że jego stosowanie może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem chorób autoimmunologicznych (szczególnie tarczycy) oraz infekcji. Dodatkowo autorzy przeglądu wskazali, iż sposób dawkowania ALM może wpłynąć na poprawę jakości życia oraz stopnia stosowania się chorych do wymogów terapii. Zbieżną ocenę alemtuzumabu przedstawili autorzy przeglądu *Menge 2014*, którzy wskazali, że alemtuzumab jest lekiem skutecznym, a efekty kliniczne terapii są trwałe i utrzymują się nawet 5 lat po ostatnim podaniu interwencji. Podobnie jak w przeglądzie *Garnock-Jones 2014* zwrócono uwagę na problem zaburzeń autoimmunologicznych i braku rozumienia ich patogenezę.

Dodatkowo odnaleziono przegląd systematyczny z analizą sieciową *Zintzaras 2012* [118]. Autorzy publikacji zbudowali sieć na podstawie badań randomizowanych przeprowadzonych wśród chorych na SM o rzutowym przebiegu. Jednak nie rozpatrywano wyników oddzielnie dla grup chorych z RRMS, SPMS czy PRMS (a takie badania włączano), ani dla I i kolejnych linii leczenia (obecność lub brak poprzednio stosowanej terapii nie uwzględniono w kryteriach włączenia ani wykluczenia). W opisywanym przeglądzie systematycznym baza Medline, została przeszukana przez PubMed do stycznia 2011 roku, więc spośród badań

uwzględnionych w niniejszej analizie, do przeglądu *Zintzaras 2012* włączono jedynie badanie *CAMMS223* (publikacja *Coles 2008*). Pozostałe publikacje oraz badanie *CARE MS I* zostało opublikowane po zakończeniu przeszukiwania bazy Medline. Celem wspomnianej analizy sieciowej było porównanie skuteczności wszystkich terapii w SM o rzutowym przebiegu, dla których zostały opublikowane badania spełniające kryteria włączenia do analizy względem IFN beta 1b i placebo. Wyniki analizy wskazują, że ALM 12 mg jest terapią skuteczniejszą niż IFN beta 1b i placebo. Wyniki te, nie powinny jednak stanowić części niniejszej analizy, ponieważ w badaniu *CAMMS223* uczestniczyli chorzy z RRMS wcześniej nieleczeni, a w pozostałych badaniach, na podstawie których zbudowano sieć uczestniczyli chorzy z SM także o przebiegu innym niż rzutowo-remisyjny oraz wcześniej leczeni. Wyniki te nie są więc odpowiednie do wnioskowania o skuteczności alemtuzumabu w zdefiniowanej w niniejszym raporcie populacji docelowej. Odnaleziono też przegląd systematyczny *CADTH 2013* [95], w którym również wyniki analizowano niezależnie od linii leczenia. Wyniki uwzględniające pierwszą i drugą linię leczenia wskazują, że ALM 12 mg jest terapią skuteczniejszą niż IFN beta 1b.

Na stronie FDA odnaleziono dokument z 13 listopada 2013 roku [27], zawierający istotny komentarz odnośnie zasadności stosowania opiniowanej interwencji u chorych z RRMS.

Ogólnie, profil bezpieczeństwa alemtuzumabu jest porównywalny względem interferonu beta 1a. Zaobserwowano jednak, iż w grupie ALM mniejszy odsetek chorych zakończył udział w badaniach (w tym z powodu zdarzeń/działań niepożądanych) w porównaniu z IFN beta 1a. Alemtuzumab powodował jednak częstsze reakcje skórne. Z kolei infekcje były częste w obydwu analizowanych grupach, jednak alemtuzumab powodował częstsze zakażenia wirusem *Herpes*. Nie zaobserwowano wzrostu ryzyka wystąpienia infekcji podczas kontynuacji leczenia. Zdarzenia związane z tarczycą występowały częściej w grupie przyjmującej ALM, ich nasilenie było jednak łagodne do umiarkowanego. Zdiagnozowano pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP) u 21 chorych leczonych ALM. Ponadto wśród chorych przyjmujących ALM zidentyfikowano nefropatie. W związku z możliwością pojawienia się działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ALM, firma Genzyme opracowała Program Oceny i Minimalizacji Ryzyka (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS), obejmujący: edukację chorego i lekarza o możliwym ryzyku stosowania ALM; łagodzenie nasilenia i następstw ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych przez ich monitorowanie; ciągłe monitorowanie chorych przed rozpoczęciem terapii i do 4 lat po zakończeniu leczenia w celu wczesnego wykrycia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, alemtuzumab zwiększa prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności, a ryzyko wystąpienia opisywanych działań/zdarzeń niepożądanych jest możliwe do kontrolowania przy wdrożeniu Program Oceny i Minimalizacji Ryzyka. Wyniki badań CAMMS223 (I linia leczenia), CARE MS I (I linia leczenia) i CARE MS II (II linia leczenia) wskazują na przewagę korzyści zdrowotnych nad ryzykiem stosowania alemtuzumabu wśród chorych z RRMS zarówno w I jak i II linii leczenia.

Odnaleziono ponadto komentarz ze spotkania grupy ekspertów FDA [28]. Autor wskazuje, że metodyka badań CARE MS I i CARE MS II, została oceniona jako nieodpowiednia lub niewłaściwie kontrolowana, ponieważ obydwa badania są pojedynczo zaślepienie – nieświadome przydziału do grup są osoby oceniające wyniki (ang. *rater blinded*). Taka metodyka badania wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem odchylenia od spodziewanych wyników (ang. *bias*). Wyniki wskazują na skuteczność ALM, jednak metodyka powoduje niepewność co do stopnia efektu leczenia. Fakt, że chorzy wiedzieli o tym, którą interwencję otrzymują powodował odchylenia od spodziewanych wyników (ang. *bias*), ponieważ jeśli chory odnosił korzyści z leczenia ALM, mógł świadomie zmniejszać liczbę raportowanych zdarzeń lub działań niepożądanych, żeby zwiększyć swoje szanse na kontynuowanie leczenia, z którego odnosił korzyści. Ponadto, wskazane jest, iż ocena wartości początkowych badanych parametrów u około połowy chorych została przeprowadzona po randomizacji, a przy wykorzystaniu danych sprzed randomizacji możliwe jest uzyskanie bardziej wiarygodnych wyników (przy uwzględnieniu takich uwidoczniona jest o 10% większa kumulacja niepełnosprawności w grupie ALM oraz o 10% mniejsza w grupie IFN beta 1a).

Jeden z ekspertów FDA, podobnie jak autorzy badania CARE MS I wskazuje jednak, że nawet przy zastosowaniu podwójnego maskowania chorzy wiedzieliby jaki lek otrzymują z powodu charakterystycznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem alemtuzumabu. Inny ekspert dodaje, że zastosowanie zaślepienia jedynie osób oceniających wyniki jest wystarczające w takiej sytuacji.

Na spotkaniu ekspertów oceniono, że badania dostarczają odpowiednich dowodów do wnioskowania o skuteczności alemtuzumabu. Skuteczność ogółem oraz profil bezpieczeństwa ALM nie wykluczają zalecania stosowania alemtuzumabu wśród chorych na RRMS. Jednak w przypadku redukcji niepełnosprawności wyniki wspomnianych badań nie stanowią wystarczających dowodów o skuteczności ALM (ze względu na rozbieżność w wynikach między badaniami CARE MS I i CARE MS II oraz odchylenia od spodziewanych

wyników (ang. *bias*). Z drugiej strony, jeden z ekspertów wskazuje, że dowody skuteczności za pomocą oceny zmian w obrazie MRI są wystarczająco wiarygodne, odchylenie od spodziewanych wyników (ang. *bias*) w tym przypadku nie mogło mieć miejsca. Podobnie jak w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie częstości hospitalizacji chorych. Zespół FDA zgodnie ocenił, że ryzyko zastosowania ALM nie przewyższa korzyści, które mógłby uzyskać chory. Eksperti wskazują jednak, że ALM nie jest odpowiedni dla chorych z nieskomplikowaną, wczesną postacią stwardnienia rozsianego ze względu na profil bezpieczeństwa, oceniono jednak że jest odpowiedni dla chorych z zaawansowanym stadium i ciężkim przebiegiem choroby.

Eksperti FDA zwracają uwagę na fakt, iż u analizowanych chorych występowało wiele ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą mieć związek z zastosowaniem alemtuzumabu (np. choroby autoimmunizacyjne). Wskazane zdarzenia są ciężkie, mogą ujawnić się po wielu latach i potencjalnie mogą prowadzić do zgonu. Jak opisano wyżej, Genzyme zobowiązał się jednak wprowadzić REMS podobny jak w przypadku leku Tysabri® (natalizumab). Założenia programu pozwalają na wczesną interwencję w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ALM.

Dodatkowo, na potrzeby oceny zasadności stosowania ALM w leczeniu stwardnienia rozsianego, poproszono chorych o ocenę stosunku ryzyka do korzyści wynikających ze stosowania alemtuzumabu. Niektórzy chorzy wskazali, że po zastosowaniu ALM nastąpiła znaczna poprawa objawów choroby, natomiast wielu przyznało, że są w stanie zaakceptować ryzyko związane z leczeniem w zamian za redukcję lub opóźnienie postępowania niepełnosprawności.

Podstawą do podjęcia decyzji o zasadności stosowania ALM u chorych ze stwardnieniem rozsianym jest oszacowanie czy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko związane z występowaniem działań niepożądanych, a uzyskane wyniki z badań wskazują na przewagę korzyści zdrowotnych nad ryzykiem stosowania alemtuzumabu wśród chorych z RRMS zarówno w I jak i II linii leczenia.

12. Załączniki

12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 75

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla alemtuzumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab	NCT00930553	Badanie trwające, obecnie nie rekrutujące chorych do badania	Genzyme, a Sanofi Company	Nierandomizowane, interwencyjne, otwarte, pojedynczo zaśleplone, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, III faza	Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu oraz interferonu beta 1a u chorych przyjmujących powyższe leki w dotychczasowych badaniach (tj. CAMMS223, CARE MS I, CARE MS II), a także ustalenie konieczności leczenia za pomocą alemtuzumabu	Sierpień 2009	Luty 2016
Comparison of Alemtuzumab (Campath®) and High Dose Interferon Beta 1a (Rebif®) Treatment on Cognition in Subjects With Relapsing Forms of MS	NCT00914758	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych do badania	Genzyme, a Sanofi Company	Observacyjne, prospektywne, kliniczno-kontrolne	Ocena wpływu alemtuzumabu i interferonu beta 1a na zdolności poznawcze (uwagę, pamięć, szybkość myślenia) u chorych z RRMS	Marzec 2009	Grudzień 2011*

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Alemtuzumab on Surrogate Markers of Disease Activity and Repair Using Advanced MRI Measures in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	NCT01395316	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych do badania	Genzyme, a Sanofi Company	Nierandomizowane, interwencyjne, jednoramienne, otwarte, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, IV faza	Określenie możliwych mechanizmów za pomocą, których alemtuzumab chroni mózg przed zapaleniem i wpływa na ponowną mielinizację	Czerwiec 2011	Lipiec 2017
An Exploratory Study to Investigate the Reparative and Regenerative Potential of Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multi-Parametric Non-Conventional MRI Sub-Study in Patient Participating in the CARE MS I and CARE MS II Studies	NCT01020370	Badanie zakończone (nieopublikowane)	University of Wayne State	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena zdolności regeneracyjnych i naprawczych alemtuzumabu mierzonych za pomocą MRI u chorych z RRMS, którzy brali udział w badaniu: CARE MS I lub CARE MS II	b/d	b/d
Phase III A Prospective, Longitudinal, Rater-blinded Single-arm Study to Evaluate Alemtuzumab as an Effective Treatment in Stabilizing Overall Neurocognitive Function in RRMS Subjects at Specified Timepoints	NCT01333358	Badanie trwające, obecnie nie rekrutujące chorych do badania	Central Texas Neurology Consultants	Interwencyjne, jednoramienne, otwarte, prospektywne, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, III faza	Ocena wpływu alemtuzumabu na zdolności poznawcze (uwagę, pamięć, szybkość myślenia) u chorych z RRMS	Maj 2011	Marzec 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Advanced Magnetic Resonance Imaging Measures of Repair in Alemtuzumab Treated Patients	NCT01307332	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych do badania	Uniwersytet British Columbia	Interwencyjne, nierandomizowane, jednoramienne, otwarte, III faza	Ocena poprawy objawów u chorych z RRMS przyjmujących alemtuzumab mierzonych przy pomocy MRI	Marzec 2011	Luty 2018
Management Of The Infusion-Associated Reactions In RRMS Patients Treated With LEMTRADA (EMERALD)	NCT02205489	Badanie jeszcze przed fazą rekrutacji	Genzyme, a Sanofi Company	Interwencyjne, nierandomizowane, jednoramienne, otwarte, IV fazy	Ocena reakcji związanych z podaniem alemtuzumabu u chorych na RRMS	Wrzesień 2014	Luty 2016

*szacowany czas zakończenia badania sugeruje, że zostało ono zakończone, jednak jego status to nadal badanie trwające, nie można wyjaśnić przyczyny niezgodności
 Źródło: opracowanie własne
 Data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2014r.

12.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 76.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, w Polsce nie prowadzi się rejestru chorych na SM, dane zostały oszacowane, Rozdział 3.4
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdziały 5, 6 i 7
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, Rozdziały 8.3.2, 8.4.2
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Nie (nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia), Rozdział 8.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 8.9, 8.10, 8.11, 8.12
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 8.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak,

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
		Rozdziały 8.3.1, 8.4.1, 12.3.
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 8.3, 8.4, 12.7
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu z uwzględnieniem:	w postaci tabelarycznej.
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdziały 8.7, 12.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdziały 8.7, 12.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdziały 8.7, 12.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 12.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdziały 8.7, 12.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdziały 8.7, 12.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 12.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdziały 12.5
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 8.9, 8.10, 8.11, 8.12
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMI PB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Nie (nie odnaleziono takich danych; okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa nie został jeszcze wykonany ponieważ lek niedawno uzyskał pozytywną opinie EMA) Rozdział 8.4

Źródło: opracowanie własne

12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 77.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, tw, kw]
#1	"Multiple sclerosis" Or "Relapsing remitting" Or "Relapsing-remitting" Or "Remittent progressive" Or "Remittent-progressive" Or "Secondary progressive" Or "Secondary-progressive" Or "Primary Progressive" Or "Primary-Progressive" Or "Progressive relapsing" Or "Progressive-relapsing" Or "chronic progressive" Or "disseminated sclerosis" Or "Insular sclerosis" Or "Sclerosis multiplex" Or MS Or SM Or RRMS Or SPMS Or PPMS Or PRMS	287691	33112	339285
#2	Alemtuzumab Or Lemtrada	2033	225	3304
#3	#1 AND #2	244	49*	398

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL 36 (II etap), w pozostałych bazach The Cochane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 11, Other Reviews 1, Health Technology Assesment 1 (I etap)

Data wyszukiwania: 26.08.2014

Źródło: opracowanie własne

12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 78.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Alemtuzumab OR Lemtrada	32
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Alemtuzumab OR Lemtrada	643
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Alemtuzumab OR Lemtrada	46
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(Alemtuzumab OR Lemtrada) AND (Multiple sclerosis)	16
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	Alemtuzumab OR Lemtrada	3
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Alemtuzumab OR Lemtrada	2

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2014 r.

12.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

CAMMS223 [89, 90, 91, 92, 93]	
METODYKA	
Badanie randomizowane, zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe	
Opis metody randomizacji: nie, randomizacja 1:1:1, stratyfikacja przeprowadzona z użyciem metody minimalizacji Pocock i Simon z uwzględnieniem: wieku (<30 r.ż. lub ≥30 r.ż.), płci i wyniku w skali EDSS (<2,0 lub ≥2,0);	
Zaślepienie: pojedyncze;	
Opis metody zaślepienia: tak, chorzy mieli zakryte miejsce iniekcji i znali przydział do grup (alemtuzumab powodował bardzo częste reakcje skórne, co wykluczało możliwość zaślepienia chorych, a w efekcie podwójne zaślepienie). Neurolog (osoba oceniająca wyniki) nie był świadomy przydziału chorych do poszczególnych grup;	
Opis utraty chorych z badania: tak;	
ALM (12 mg): ogółem utracono z badania 21 (18,6%) chorych, w tym 5 (4,4%) chorych – nie otrzymało pierwszego cyklu leczenia: 3 (2,7%) chorych – nieprawidłowa czynność tarczycy, 2 (1,8%) chorych – błędna randomizacja; 14 (12,4%) chorych – przerwało leczenie, w tym 2 (1,8%) chorych – zdarzenia niepożądane, 2 (1,8%) chorych – brak skuteczności leczenia, 8 (7,1%) chorych – nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, 1 (0,9%) chory – wykluczony przez badacza, 1 (0,9%) chory – zgon; 2 (1,8%) chorych – utracono z okresu obserwacji.	
ALM (24 mg): ogółem utracono z badania 18 (16,4%) chorych, w tym: 2 (1,8%) chorych – nie otrzymało pierwszego cyklu leczenia z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 12 (10,9%) chorych – przerwało leczenie, w tym 1 (0,9%) chory – zdarzenia niepożądane, 2 (1,8%) chorych – brak skuteczności leczenia, 4 (3,6%) chorych – nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, 2 (1,8%) chorych – wykluczonych przez badacza, 1 (0,9%) chory – naruszenie protokołu badania, 1 (0,9%) chory – inne przyczyny, 1 (0,9%) chory – zgon. 4 (3,6%) chorych – utracono z okresu obserwacji.	
IFN beta 1a: ogółem utracono z badania 45 (40,5%) chorych, w tym 4 (3,6%) chorych – nie otrzymało pierwszego cyklu leczenia, 3 (2,7%) chorych – wycofanie zgody na udział w badaniu, 1 (0,9%) chory – depresja; 41 (36,9%) chorych – przerwanie leczenia, w tym 13 (11,7%) chorych – zdarzenia niepożądane, 16 (14,4%) chorych – brak skuteczności leczenia, 4 (3,6%) chorych – nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, 3 (2,7%) chorych – wykluczonych przez badacza, 2 (1,8%) chorych – naruszenie protokołu badania, 3 (2,7%) chorych – inne przyczyny.	
Skala Jadad: 3/5#;	
Wyniki dla populacji ITT: tak, dla skuteczności (jednak 1 chory z grupy ALM 12 mg nie został włączony do analizy skuteczności z powodu złej początkowej diagnozy, w trakcie trwania badania uznano, iż chory ma mózgową autosomalnie dominującą arteriopatę z zawałem podkorowym i leukoencefalopatią tj. zespół CADASIL), (ten sam chory, który został wykluczony z analizy skuteczności został włączony do analizy bezpieczeństwa);	
Klasyfikacja AOTM: II A;	
Sponsor: Genzyme i Bayer Schering Pharma;	
Liczba ośrodków: 49 (Europa i USA);	
Okres obserwacji: całkowity czas okresu obserwacji wynosi 80,6 miesiąca;	
Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;	
Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	
POPULACJA	
Kryteria włączenia:	
<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza RRMS na podstawie kryteriów McDonald'a; • chorzy wcześniej nieleczeni; 	

CAMMS223 [89, 90, 91, 92, 93]

- występowanie symptomów choroby nie wcześniej niż 36 miesięcy przed włączeniem do badania;
- co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat;
- wyniki w skali EDSS równe 3 lub mniejsze (zakres skali od 0 do 10, im większy wynik tym wyższy stopień niepełnosprawności);
- co najmniej jedna powiększająca się zmiana widoczna w 1-4 miesięcznym badaniu rezonansu magnetycznego czaszki;
- czas trwania choroby ≤3 lata;

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie modyfikujące przebieg choroby;
- istotna klinicznie autoimmunizacja;
- występowanie w surowicy krwi przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi TSH.

Dane demograficzne

Parametr*	Grupa badana (ALM 12 mg)	Grupa badana (ALM 24 mg)	Grupa kontrolna (IFN beta 1a)	
Liczba chorych	112	110	111	
Mężczyźni, n (%)	40 (35,7)	39 (35,5)	40 (36,0)	
Wiek, średnia (SD) [[lata]	31,9 (8,0)	32,2 (8,8)	32,8 (8,8)	
Rasa biała** n (%)	102 (91,1)	98 (89,1)	100 (90,1)	
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS*** średnia (SD)	1,9 (0,74)	2,0 (0,73)	1,9 (0,83)	
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, n (%)	0	4 (3,6)	5 (4,5)	8 (7,2)
	>0-1,5	40 (35,7)	36 (32,7)	37 (33,3)
	>1,5-2,0	30 (26,8)	30 (27,3)	28 (25,2)
	>2,0-3,5	38 (33,9)	39 (35,5)	38 (34,2)
Czas od momentu wystąpienia pierwszego rzutu choroby w latach, mediana (zakres), [lata]	1,3 (0,1-3,5)	1,2 (0,3-3,2)	1,4 (0,2-6,3)	
Całkowita liczba rzutów choroby, n	301	290	293	
Rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, n (%)	0	2 (1,8)	1 (0,9)	0 (0,0)
	1	6 (5,4)	13 (11,8)	8 (7,2)
	2	58 (51,8)	56 (50,9)	73 (65,8)
	≥3	46 (41,1)	40 (36,4)	30 (27,0)

CAMMS223 [89, 90, 91, 92, 93]

INTERWENCJA

Interwencja badana: Alemtuzumab (ALM) i.v. w dawce 12 mg/dobę lub 24 mg/dobę przez 5 kolejnych dni w pierwszym miesiącu i przez 3 kolejne dni w 12 i 24 miesiącu badania (podanie w 24. miesiącu za zgodą lekarza jeśli poziom komórek CD4+ wyniósł $\geq 100 \times 10^6$ komórek na litr).

W czasie 36 m-cy 6 chorych (6%) przyjęło jedynie 1 cykl ALM, 78 chorych (73%) 2 cykle ALM, 23 chorych (21%) 3 cykle ALM.

Po 36 miesiącach większość chorych nie kontynuowała leczenia alemtuzumabem. Spośród chorych leczonych alemtuzumabem w dawce 12 mg, którzy kontynuowali uczestnictwo w badaniu, między 48. a 60. miesiącem 4 chorych powtórzyło 1 cykl ALM, a między 60. a 72. miesiącem 4 chorych przyjęło 1 cykl ALM.

Interwencja kontrolna: Interferon (IFN) beta 1a s.c. w dawce 44 μ g 3 razy w tygodniu po ustaleniu dawki leku.

Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu, podczas przedłużenia okresu obserwacji mogli stosować interferon beta 1a, octan glatirameru lub inne leki modyfikujące przebieg choroby.

Premedykacja: Metyloprednizolon i.v. w dawce 1 g przez 3 dni na początku badania i w 12. i 24. miesiącu. Niektórzy chorzy otrzymywali leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe według uznania badacza.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- częstość rzutów (oceniwane w czasie 36 i 80,6 m-cy);
- roczna częstość rzutów (oceniwane w czasie 36 i 80,6 m-cy);
- ocena niepełnosprawności:
 - narastanie niepełnosprawności (oceniwane w czasie 36 lub 80,6 m-cy);
 - redukcja narastania niepełnosprawności (oceniwane w czasie 36 m-cy);
 - zmiana oceny w skali EDSS (oceniwane w czasie 36, 60 i 80,6 m-cy);
- zmiany w obrazie MRI (oceniwane w czasie 36 m-cy);
- zmiana widzenia w niskim kontraście (oceniwane w czasie 36 m-cy);
- profil bezpieczeństwa - zdarzenia i działania niepożądane (oceniwane w czasie 36 i 60 m-cy).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane w okresie obserwacji krótszym niż najdłuższy okres obserwacji w danej publikacji;
- chorzy wolni od rzutów choroby – uwzględniono dane dotyczące chorych u których występowały rzuty.

*jeden chory, który otrzymywał ALM nie był brany pod uwagę w analizie skuteczności (natomiast został włączony w ramach analizy bezpieczeństwa);

**rasa była określana przez chorego biorącego udział w badaniu;

***skala EDSS (0-10), im wyższy wynik w skali EDSS tym większa niepełnosprawność, minimalna wartość zakresu EDSS, którą można uznać za istotną klinicznie wynosi 0,5

#punkty w skali Jadad zostały przyznane za: randomizację, opis metody zaślepienia (metodyka badania wykluczała przeprowadzenie podwójnego zaślepienia przyjęto więc że opis zaślepienia jest prawidłowy) oraz udokumentowaną utratę chorych z badania

CARE MS I [88]

METODYKA

Badanie randomizowane, zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja 2:1, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, stratyfikacja z uwzględnieniem miejsca.

Zaślepienie: tak, przez pojedyncze zamaskowanie próby (ang. *rate-masked*);

Opis metody maskowania: tak, wyniki były oceniane przez niezależną komisję neurologów, którzy nie wiedzieli o przydziale chorych do grup (pojedyncze zamaskowanie próby). Chorzy oraz ich lekarze (lekarze nie oceniali wyników badania lub oceniali tylko w przypadkach nieobecności niezależnych neurologów) znali przydział do grup; występowanie działań niepożądanych oraz gotowe ampułki strzykawki z interferonem beta 1a uniemożliwiały podwójne maskowanie, a tym samym podwójne zaślepienie próby.

Opis utraty chorych z badania: tak;

AML: ogółem utracono z badania 24 (6,2%) chorych: 10 (2,6%) chorych nie otrzymało leku, w tym: 1 (0,3%) chory – zdarzenia niepożądane, 8 (2,1%) chorych – wycofanie zgody na udział w badaniu, 1 (0,3%) chory – nieznaną przyczyną; 9 (2,3%) chorych po otrzymaniu leczenia nie ukończyło terapii: 2 (0,5%) chorych – decyzja lekarza, 4 (1,0%) chorych – wycofanie zgody na udział w badaniu, 1 (0,3%) chory – utracono z okresu obserwacji, 1 (0,3%) chory – zgon, 1 (0,3%) chory – nieznaną przyczyną; dodatkowo 5 (1,3%) chorych wstrzymało terapię lekową, ale byli uwzględnieni w analizie danych: 4 (1,0%) chorych – zdarzenia niepożądane i 1 (0,3%) chory – brak skuteczności leczenia.

IFN beta 1a: ogółem utracono z badania 31 (15,9%) chorych: 8 (4,1%) chorych nie przystąpiło do leczenia, w tym: 7 (3,6%) chorych – wycofanie zgody na udział w badaniu, 1 (0,5%) chory – nieznaną przyczyną; 14 (7,2%) chorych po otrzymaniu leczenia nie ukończyło terapii, w tym: 5 (2,6%) chorych – zdarzenia niepożądane, 2 (1,0%) chorych – brak skuteczności leczenia, 1 (0,5%) chory – decyzja lekarza, 1 (0,5%) chora – ciąża, 5 (2,6%) chorych – wycofanie zgody na udział w badaniu; dodatkowo 9 (4,6%) chorych wstrzymało terapię lekową, ale byli uwzględnieni w analizie danych, w tym: 5 (2,6%) chorych – zdarzenia niepożądane, 1 (0,5%) chory – brak skuteczności leczenia, 1 (0,5%) chory – nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, 2 (1,0%) chorych – decyzja lekarza.

Skala Jadad: 4/5#;

Wyniki dla populacji ITT: nie, wyniki przedstawiono tylko dla chorych, którzy rzeczywiście otrzymali leczenie, a nie dla chorych, u których leczenie zostało zaplanowane;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Genzyme (Sanofi) i Bayer Schering Pharma;

Liczba ośrodków: 101 (16 krajów);

Okres obserwacji: 24 mies. (2 lata);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- diagnoza RRMS na podstawie kryteriów McDonald'a z 2005 roku;
- 18- 50 r.ż.;
- czas trwania choroby ≤ 5 lat;
- ≥ 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku;
- wyniki w skali EDSS równe 3 lub mniejsze;
- wyniki badania rezonansu magnetycznego czaszki świadczące o chorobie SM.

Kryteria wykluczenia:

- postępujący przebieg choroby;
- wcześniejsza terapia przeciwko SM (oprócz kortykosteroidów);
- wcześniejsza terapia immunosupresyjna badanymi lekami lub przeciwciałami monoklonalnymi
- klinicznie istotna autoimmunizacja inna niż SM.

CARE MS I [88]			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (ALM)	Grupa kontrolna (IFN beta 1a)	
Liczba chorych	376	187	
Mężczyźni, n (%)	133 (35,4)	65 (34,8)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	33,0 (8,0)	33,2 (8,5)	
Rasa biała, n (%)	352 (93,6)	180 (96,3)	
Czas od początku objawów do randomizacji, średnia (SD) [lata]	2,1 (1,4)	2,0 (1,3)	
Stopień niepełnosprawności, średnia (SD) [lata]	2,0 (0,8)	2,0 (0,8)	
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, n (%)	0	15 (4,0)	9 (4,8)
	1-1,5	126 (33,5)	60 (32,1)
	2,0	87 (23,1)	50 (26,7)
	2,5-3,0	140 (37,2)	65 (34,8)
	3,5-4,0*	8 (2,1)	3 (1,6)
Występowanie rzutów choroby we wcześniejszych latach, średnia (SD) [lata]	1,8 (0,8)	1,8 (0,8)	
Występowanie rzutów choroby we wcześniejszych latach, n (%)	0**	6 (1,6)	4 (2,1)
	1	145 (38,6)	66 (35,3)
	2	169 (44,9)	94 (50,3)
	≥3	56 (14,9)	23 (12,3)
Liczba zmian oznaczana gadolinem widoczna w badaniu rezonansu magnetycznego (obraz T1-zależny), średnia (SD)	2,3 (5,1)	2,2 (4,9)	
Chorzy ze zmianami na początku badania***, n (%)	171 (46,1)	94 (51,4)	
Hiperintensywna objętość zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego (obraz T2-zależny), średnia (SD) [cm³]	7,4 (9,0)	7,3 (9,9)	
Frakcja mięszu mózgu, średnia (SD)	0,821 (0,022)	0,818 (0,021)	
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Alemtuzumab (ALM) w dawce 12 mg/dobę i.v. przez 5 kolejnych dni w mies. 1. i przez 3 kolejne dni w 12. mies. badania.			

CARE MS I [88]

Interwencja kontrolna: Interferon (IFN) beta 1a s.c. w dawce 44 µg 3 razy w tyg. po ustaleniu dawki leku.

Premedykacja: Metyloprednizolon i.v. w dawce 1 g przez 3 dni na początku badania i w 12. mies. Leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe za zgodą lekarza neurologa. Po zmianie protokołu w styczniu 2009 roku, chorzy leczeni ALM otrzymywali dodatkowo acyklowir p.o. 200 mg 2 razy na dobę w czasie infuzji ALM i przez 28 dni później w celu profilaktyki wystąpienia infekcji opryszczki.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- częstość rzutów (oceniane w czasie 24 miesięcy);
- roczna częstość rzutów (oceniane w czasie 24 miesięcy);
- ocena niepełnosprawności (oceniane w czasie 24 miesięcy):
 - narastanie niepełnosprawności;
 - zmiana oceny w skali EDSS;
- ocena w skali MSFC (oceniane w czasie 24 miesięcy);
- zmiany w obrazie MRI (oceniane w czasie 24 miesięcy);
- profil bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane (oceniane w czasie 24 miesięcy).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane w okresie obserwacji krótszym niż najdłuższy okres obserwacji w danej publikacji.

*chorzy, u których wynik w skali EDSS > 3 na początku badania, a w trakcie wizyty przesiewowej ≤3;

**9 chorych miało nawrót choroby w ciągu roku przed wizytą przesiewową i więcej niż rok przed rozpoczęciem badania, i 1 chory miał ostatni nawrót choroby 18 mies. przed wizytą przesiewową;

***w grupie ALM: N=371, a w grupie IFN beta 1a: N=183.

#punkty w skali Jadad zostały przyznane za: randomizację, opis metody randomizacji, opis metody zaślepienia (metodyka badania wykluczała przeprowadzenie podwójnego zaślepienia przyjęto więc że opis zaślepienia jest prawidłowy) oraz udokumentowaną utratę chorych z badania

12.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 79.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania	
3. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 80.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaśleпone?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresie obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaśleпienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaśleпienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 81.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> - badanie z randomizacją = jakość wysoka - badanie obserwacyjne = jakość niska - jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania - ważna niezgodność wyników (-1) - umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych - nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) - duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) - bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) - wykazanie zależności efektu od dawki (+1) - wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 82.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 83.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Brown 2013 [94]</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa, wtórne opracowanie badań odnalezionych w wyniku przeglądu niesystematycznego: <i>CAMMS223, CARE MS I, CARE MS II, Hirst 2008, Fox 2012 i Coles 2006</i> . Powody wykluczenia badań <i>CARE MS II, Hirst 2008, Fox 2012 i Coles 2006</i> przedstawiono w poniższej tabeli, pozostałe badania włączono do analizy.
<i>CADTH 2013 [95]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny (spełniający wszystkie kryteria Cook), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Wyniki porównywano względem placebo oraz dla poszczególnych leków pomiędzy sobą. Dla alemtuzumabu włączono wyniki badań <i>CARE MS-I, CARE MS-II i CAMMS223</i> wyniki analizowano łącznie niezależnie od linii leczenia. Wyniki wskazują, że ALM w dawce 12 mg jest interwencją skuteczniejszą niż IFN beta 1b.
<i>Coye 2014 [96]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania alemtuzumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego: <i>CAMMS223, CARE MS I, CARE MS II, Hirst 2008, Fox 2012, Coles 2006, Cossburn 2011</i> . Powody wykluczenia badań <i>CARE MS II, Hirst 2008, Fox 2012 i Coles 2006, Cossburn 2011</i> przedstawiono w poniższej tabeli, pozostałe badania włączono do analizy.
<i>Gross 2014 [97]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w tym alemtuzumabu. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Curtin 2014 [98]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący nowych terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w tym alemtuzumabu. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak także krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Fernandez 2014 [99]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny przedstawiający alemtuzumab jako nową terapię stwardnienia rozsianego. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Jones 2014a [100]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny przedstawiający alemtuzumab jako terapię RRMS. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Jones 2014b [101]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący mechanizmu działania oraz badań klinicznych ALM. W przeglądzie brak strategii wyszukiwania oraz kryteriów włączenia/wyłączenia badań oraz oceny krytycznej wiarygodności włączonych badań.
<i>Knier 2014 [102]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym ALM, w terapii SM. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Kousin-Ezewu 2013 [103]</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa dotycząca zastosowania alemtuzumabu w różnych populacjach chorych, m.in. RRMS, wtórne opracowanie badań dla m.in. RRMS odnalezionych w wyniku przeglądu niesystematycznego: CAMMS223, CARE MS I, CARE MS II, Hirst 2008, Fox 2012 i Coles 2006. Powody wykluczenia badań CARE MS II, Hirst 2008, Fox 2012 i Coles 2006 przedstawiono w poniższej tabeli, pozostałe badania włączono do analizy.
<i>Laleif 2014 [104]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny przedstawiający nowe oraz przyszłe terapie stosowane w SM, w tym alemtuzumab. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również jasno przedstawionej krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Lorefine 2014 [105]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym ALM, w terapii SM. W przeglądzie nie podano jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań. Ponadto brak przedstawienia oddzielnych wyników dla chorych uprzednio nieleczonych.
<i>Melzer 2014 [106]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w stwardnieniu rozsianym i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, w tym ALM. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Menge 2012 [107]</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa, wtórne opracowanie badań odnalezionych w wyniku przeglądu niesystematycznego: CAMMS223, CARE MS I, CARE MS II, Hirst 2008 i Coles 2004. Powody wykluczenia badań CARE MS II, Hirst 2008, i Coles 2004 przedstawiono w poniższej tabeli, pozostałe badania włączono do analizy.
<i>Palmer 2014 [108]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania terapii celujących w system immunologiczny, w tym ALM, w terapii SM. W przeglądzie nie podano jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań. Ponadto brak przedstawienia oddzielnych wyników dla chorych uprzednio nieleczonych.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Piehl 2014 [109]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w SM, w tym ALM jako nowej opcji. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania badań, kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Rommer 2014a [110]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w SM, w tym również ALM. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Rommer 2014b [111]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym alemtuzumabu, w terapii SM. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Salhofer-Polanyi 2014 [112]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii wspólnie stosowanych w leczeniu SM, w tym także ALM. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań.
<i>Seifert-Held 2014 [113]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leków doustnych oraz nowych terapii stosowanych w leczeniu SM, w tym alemtuzumabu. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Sorensen 2014 [114]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący algorytmu postępowania w leczeniu SM. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Tanasescu 2014 [115]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu RRMS, w tym alemtuzumabu. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Wiese 2014 [116]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w stwardnieniu rozsianym, w tym ALM. W przeglądzie nie przedstawiono jasnej strategii wyszukiwania badań oraz jasnych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, ponadto brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Willis 2014 [117]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa ALM w terapii SM. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Wingerchuk 2014 [119]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego. W przeglądzie tym nie wykonano krytycznej oceny wiarygodności badań, a w odniesieniu do kryteriów włączenia badań wskazano jedynie, że włączane będą publikacje dotyczące terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego. Nie uwzględniono jednak wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (badanie CAMMS223), chociaż wyszukiwanie obejmowało okres do końca sierpnia 2013, co może wskazywać, że nie było one w pełni systematyczne.
Zintzaras 2012 [118]	Niewłaściwa metodyka	Analiza sieciowa i przegląd systematyczny badań randomizowanych. Przeszukanie przeprowadzono w 1 bazie informacji medycznej (Medline). Celem analizy było porównanie odnalezionych interwencji względem IFN beta 1b i placebo. Przegląd spełnia kryteria Cook (4/5, brak krytycznej oceny badań włączonych). Kryteria włączenia do przeglądu obejmowały: badania RCT, dowolna terapia w SM o przebiegu rzutowym, publikacje w języku angielskim. W przeglądzie nie rozdzielano wniosków z wyników ze względu na linię leczenia. Nie uwzględniono także przedłużeń badań RCT. Wyniki analizy wskazują na to, że ALM 12 mg i 24 mg jest interwencją skuteczniejszą niż IFN beta 1b i placebo (porównanie pośrednie). Wnioski oparto na danych z badania CAMMS223 (Coles 2008), przeprowadzonego na chorych z RRMS w I linii leczenia, które zestawiono z danymi z badań dotyczących IFN beta 1b, nie uwzględniano jednak linii leczenia chorych oraz przebiegu SM.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 84.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Coles 2004 [120]	Niewłaściwa populacja	Badanie kohortowe przedstawiające zastosowanie ALM u chorych na SM o przebiegu postępującym (kohorta I) lub rzutowym (kohorta II); uwzględnienie wyników bezpieczeństwa dla kohorty II nie było możliwe, ponieważ dane te przedstawiono łącznie dla obydwu kohort
CARE MS II (Coles 2012 a) [121]	Niewłaściwa populacja	Chorzy na RRMS wcześniej leczeni, badanie dotyczy porównania ALM (12 i 24 mg) względem IFN beta 1a
Coles 2006 [122]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania Coles 2004; uwzględnienie wyników bezpieczeństwa dla kohorty II nie było możliwe, ponieważ dane te przedstawiono łącznie dla obydwu kohort

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Cosburn 2013</i> [123]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne; kolejna linia leczenia agresywnego RRMS
<i>Cosburn 2011</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	Jednoramienne badanie kohortowe, w którym chorzy przez większość czasu trwania badania przyjmowali ALM w dawce większej niż 12 mg
<i>Cuker 2011</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	Wtórna analiza 7 chorych z małopłytkowością immunologiczną uczestniczących w badaniu CAMMS223 – większość włączonych do tej analizy chorych otrzymywała ALM w dawce 24 mg (tylko 2 chorych otrzymywało ALM 12 mg)
<i>Fox 2012</i> [126]	Niewłaściwa populacja	Chorzy wcześniej leczeni, ALM w dawce 24 mg; badanie jednoramienne
<i>Hirst 2008</i> [127]	Niewłaściwa interwencja	Jednoramienne badanie kohortowe, w którym większość chorych przyjmowała ALM w dawce większej niż 12 mg
<i>McCarthy 2013</i> [128]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie podano informacji o dawkowaniu ALM ani o linii leczenia, w której był on stosowany
<i>Tuohy 2014</i> [129]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, kohortowe, 39% chorych uprzednio leczonych

Źródło: opracowanie własne

13. Spis tabel

Tabela 1. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) - skala Kurtzkego	25
Tabela 2. Skale funkcjonalności układów czynnościowych (UC)	27
Tabela 3. Kryteria diagnostyczne SM wg McDonalda	32
Tabela 4. Czynniki rokownicze w przebiegu SM.....	33
Tabela 5. Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego (leczenie I linii lub leczenie epizodów zaostrzeń)	39
Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego ogółem lub o przebiegu rzutowo-remisyjnym	48
Tabela 7. Leczenie objawowe oznak SM.....	52
Tabela 8. Polskie rekomendacje dotyczące leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu MS	54
Tabela 9. Program lekowy – leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35).....	57
Tabela 10. Ceny refundowanych preparatów interferonu beta 1a, interferonu beta 1b oraz octanu glatirameru	72
Tabela 11. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	85
Tabela 12. Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy	88
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy	93
Tabela 14. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	97
Tabela 15. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej alemtuzumabu względem interferonu beta 1a	98

Tabela 16. Stałe narastanie niepełnosprawności na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	104
Tabela 17. Wpływ czynników na stałe narastanie niepełnosprawności na podstawie badania CAMMS223.....	105
Tabela 18. Stałe narastanie niepełnosprawności na podstawie badania CAMMS223.....	108
Tabela 19. Redukcja narastania niepełnosprawności na podstawie badania CAMMS223.....	108
Tabela 20. Wpływ czynników na redukcję narastania niepełnosprawności na podstawie badania CAMMS223.....	109
Tabela 21. Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	111
Tabela 22. Wpływ czynników na zmianę stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS na podstawie badania CAMMS223	112
Tabela 23. Zmiana oceny w skali EDSS na podstawie badania CAMMS223.....	114
Tabela 24. Zmiana oceny w skali EDSS na podstawie badania CAMMS223.....	116
Tabela 25. Częstość rzutów i stałego narastania niepełnosprawności (aktywności choroby) na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	117
Tabela 26. Wpływ czynników na częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby) na podstawie badania CAMMS223	118
Tabela 27. Średnia zmiana w skali MSFC na podstawie badania CARE MS I.....	120
Tabela 28. Roczna częstość rzutów na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	121
Tabela 29. Wpływ czynników na roczną częstość rzutów na podstawie badania CAMMS223	122
Tabela 30. Częstość rzutów na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	124

Tabela 31. Wpływ czynników na częstość rzutów na podstawie badania CAMMS223	125
Tabela 32. Zmiana w obrazach MRI na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	128
Tabela 33. Zmiana frakcji mięszu mózgu na podstawie badania CARE MS I.....	128
Tabela 34. Ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2- zależnych MRI na podstawie badania CARE MS I.....	129
Tabela 35. Średnia różnica zmiany wrażliwości na kontrast na podstawie badania CAMMS223	130
Tabela 36. Czas do wystąpienia utrwalonej poprawy o 0,30 jednostek logarytmicznych na podstawie badania CAMMS223.....	130
Tabela 37. Czas do wystąpienia utrwalonego pogorszenia o 0,15 jednostek logarytmicznych na podstawie badania CAMMS223.....	131
Tabela 38. Podsumowanie skuteczności dla porównania alemtuzumabu względem interferonu beta 1a	135
Tabela 39. Częstość występowania zgonów na podstawie badań CAMMS223 oraz CARE MS I.....	146
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań CAMMS223 oraz CARE MS I.....	147
Tabela 41. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	149
Tabela 42. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	152
Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	154
Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	156

Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń endokrynologicznych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	157
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania CAMMS223.....	160
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	161
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	163
Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	165
Tabela 50. Częstość występowania zaburzenia ucha i błędnika na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	166
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	166
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	168
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	169
Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	172
Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	177
Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	179

Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	182
Tabela 58. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	185
Tabela 59. Częstość występowania zaburzeń w okresie ciąży, połogu i w okresie poporodowym na podstawie badania CAMMS223.....	186
Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	187
Tabela 61. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	189
Tabela 62. Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	192
Tabela 63. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	194
Tabela 64. Częstość występowania zaburzeń związanych z procedurami medycznymi i chirurgicznymi na podstawie badania CAMMS223	195
Tabela 65. Częstość występowania zaburzeń tarczycy na podstawie badania CAMMS223	196
Tabela 66. Średnia różnica dla wartości końcowych stężenia TSH, wolnego T ₃ , wolnego T ₄ na podstawie badania CAMMS223.....	197
Tabela 67. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania ALM względem IFN beta 1a..	200
Tabela 68. Częstość występowania zaburzeń związanych z infuzją na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I	230
Tabela 69. Częstość występowania przeciwciał na podstawie badań CAMMS223 i CARE MS I.....	236

Tabela 70. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych alemtuzumabem.....	237
Tabela 71. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania alemtuzumabu.....	240
Tabela 72. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Avonex®.....	244
Tabela 73. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Rebif®.....	247
Tabela 74. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania interferonu beta 1a.....	250
Tabela 75. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla alemtuzumabu w populacji docelowej.....	265
Tabela 76. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	268
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap.....	270
Tabela 78. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	271
Tabela 79. Kryteria Cook.....	278
Tabela 80. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	278
Tabela 81. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	279
Tabela 82. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	279
Tabela 83. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	281
Tabela 84. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	284

14. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....78
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....83
-

15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009
2. American Academy of Neurology, *Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines*, Neurology 2002, 58: 169-178
3. Association of British Neurologists: *Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis*. November 2009
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru*, http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/REK/RP_39_2012_Copaxon.pdf [data dostępu 01.09.2014]
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego (ICD010 G35)”,* http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/REK/RP_116_2014_Avonex.pdf [data dostępu 01.09.2014]
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego (ICD010 G35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/REK/RP_117_2014_Copaxone.pdf [data dostępu 01.09.2014]

7. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferonun beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach program lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD010 G35)”*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/REK/RP_147_2014_Betaferon.pdf [data dostępu 01.09.2014]
8. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rebiif® (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44 µg/0,5ml oraz Rebiif® (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 44 µg/0,5ml, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami, w ramach program lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD010 G35)”*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/REK/RP_167_2014_Rebif.pdf [data dostępu 01.09.2014]
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach program lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD010 G35)”*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/122/REK/RP_172_2014_extavia.pdf [data dostępu 01.09.2014]
10. Berkow R., red. *Podręcznik diagnostyki i terapii*. Urban & Partner, Wrocław 1995, strony 1739-42; http://mssociety.ca/en/research/medmmo-prev-may_02.htm [data dostępu 28.08.2014]
11. Brinkmann V., Lynch KR., *FTY720: targeting G-protein-coupled receptors for sphingosine 1-phosphate in transplantation and autoimmunity*. *Curr Opin Immunol*. 2002, 14(5):569-75
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, 2013, CADTH Therapeutic Review Vol.1:(2c), 1-22

-
13. Cegielska J., Kochanowski J., *Zastosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego*. *Terapia* 2006, 171: 26-30
 14. Charakterystyka produktu leczniczego alemtuzumab (Lemtrada®)
 15. Charakterystyka produktu leczniczego fingolimod (Gilenya®)
 16. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta 1a (Avonex®)
 17. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta 1a (Rebif®)
 18. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta 1b (Betaferon®)
 19. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta 1b (Extavia®)
 20. Charakterystyka produktu leczniczego octan glatirameru (Copaxone®)
 21. Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya, Rio J., Comabella M., Montalban X., *Multiple sclerosis: current treatment algorithms, 2011*
 22. Cochrane Handbook; <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>
 23. Compston A., Coles A. *Multiple sclerosis*. *Lancet* 2002; 359:1221-1231
 24. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
 25. Deisenhammer F., Hegen H., *Alemtuzumab more effective than interferon beta 1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial*, *Neurology* 79, September 4, 2012
 26. European Multiple Sclerosis Platform, *Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations. Consensus Paper*, 2008, 1-35
 27. FDA, Genzyme, BLA, 103948, *Alemtuzumab Advisory Committee Briefing Document*, <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/peripheralandcentralnervoussystemdrugsadvisorycommittee/ucm374188.pdf> [data dostępu 28.08.2014]
 28. FDA; Hughes S., *Alemtuzumab: Mixed Review From FDA Advisory Committee*, 2013.
 29. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490.
-

-
30. Haute Autorité de Santé, *Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 20 December 2005 (JO [Official Gazette] of 08 May 2008) AVONEX 30 µg/0.5 mL, solution for injection Prefilled syringe + needle, B/4 (CIP code: 343 232-6), 2010, [data dostępu 04.09.2014]*
31. Haute Autorité de Santé, *L'avis de la Commission de la transparence, BETAFERON, Interferon beta-1b (ATC code: L03AB08), 250 µg /mL poudre et solvant pour solution injectable, 7 mai 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13354_BETAFERON_PIS_RI_Avis2_CT13354.pdf, [data dostępu 04.09.2014]*
32. Haute Autorité de Santé, *L'avis de la Commission de la transparence, EXTAVIA, Interferon beta-1b (ATC code: L03AB08), 250 µg /mL poudre et solvant pour solution injectable, 7 mai 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13447_EXTAVIA_PIS_RI_Avis1_CT13447.pdf, [data dostępu 04.09.2014]*
33. Haute Autorité de Santé, *Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 27 August 2009 COPAXONE 20 mg/mL, solution for injection Prefilled syringe, B/28 (CIP code: 363 840-1), 2010, [data dostępu 04.09.2014]*
34. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion, COPAXONE 20mg/mL, solution for injection pre-filled syringe, B/28 (CIP code: 363 840-1), 2011, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/copaxone_ct_9471.pdf, [data dostępu 04.09.2014]*
35. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Avis, REBIF, Interferon beta-1a (ATC code: L03AB07), 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rebif_20062012_avis_ct12060.pdf [data dostępu 01.09.2014]*
36. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org
37. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.]
38. Kryteria rozpoznania SM Polska strona LDN
http://www.ldn.org.pl/readarticle_sm.php?article_sm_id=84
-

-
39. Kurkowska-Jastrzębska I., Mirowska-Guzel D., *Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym*. *Terapia* 2007, (189): 50-3
 40. Losy J., Tokarz-Kupczyk E., Wyglądalska-Jernas H. *Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*, *Vademecum Neurologa i Psychiatry* 2010
 41. Losy J. *Nowe zalecane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozsianego*. *Aktual. Neurol.* 2002 Vol. 2 nr 2 s. 134-136
 42. Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozsianego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005; 3, 209-17
 43. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i wsp.: *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121-127
 44. Michalski A., *Ocena wybranych parametrów narządu wzroku i jakości życia u pacjentów po operacji zaćmy*, *Rozprawa doktorska*, <http://www.wbc.poznan.pl/Content/290423/index.pdf> [data dostępu 20.02.2014]
 45. Mirowska Guzel D., Członkowska A., *Stwardnienie rozsiane – nie zawsze ciężka choroba*. *Terapia* 2007, 189: 46-9
 46. Narodowy Program Leczenia Chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf [data dostępu 11.02.2014]
 47. National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society, *Disease Management Consensus Statement. Treatment Recommendation for Physicians*, National Multiple Sclerosis Society, 2007, 1-8
 48. National Health Service Commissioning Board, *Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS)*, <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf> [data dostępu 01.09.2014]
 49. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Multiple sclerosis Management of multiple sclerosis in primary and secondary care*. Clinical Guideline 8, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg008guidance.pdf>, November 2003, [data dostępu 01.09.2014]
-

-
50. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis*, Technology Appraisal Guidance - No.32, 2002 [data dostępu 01.09.2014]
51. National Institute for Health and Clinical Excellence, Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, technology appraisal guidance 312, <http://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/guidance-alemtuzumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf> [data dostępu 01.09.2014]
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
53. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Public summary document. Fingolimod, capsule, 0.5 mg (as hydrochloride), Gilenya®.* http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Fingolimod_GILENYA_Novartis_5-3_2011-03_PSD_FINAL.pdf [data dostępu 01.09.2014]
54. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Public summary document. Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri®.* <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf> [data dostępu 01.09.2014]
55. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public summary document. Interferon Beta – 1b, injection set comprising 1 vial powder for injection 8,000,000 i.u. (250 micrograms) and solvent, Betaferon®,* [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/15D77124486B363FCA2572F800160229/\\$File/Interferon%20beta.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/15D77124486B363FCA2572F800160229/$File/Interferon%20beta.pdf), Marzec 2007 [data dostępu 01.09.2014]
56. Pharmindex, <http://pharmindex.pl/index.php/page,Atc.Atclist/AtcCode,L01XC04>, [data dostępu 26.08.2014]
57. Pierzchała K. i Kubicka K., *Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego*, Wiadomości lekarskie, 2009,LXII,1; 37-41
-

-
58. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/> [data dostępu 28.06.2014]
59. Poniatowska R., Kulczycki J., Sobczyk W. i in., *Korelacja między niesprawnością ruchową i obrazami MRI u chorych ze stwardnieniem rozsianym*, Postępy Psychiatrii i Neurologii 2005; 14 (1): 19-24
60. Potemkowski A., *Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
61. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> [data dostępu 26.08.2014]
62. Rae-Grant A., Ontaneda D., *Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis – Current Treatment Options and Perspectives for the Future*. European Neurological Review 2010, 5(1):78–82
63. Rejda K. *Terapie modyfikujące przebieg SM*. Manager Apteki 2010, 1
64. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2013; www.stat.gov.pl [data dostępu 26.08.2014 r.]
65. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
66. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2011 roku zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych – Załącznik: Leczenie stwardnienia rozsianego (Dz.U. nr 269, poz. 1597)
67. Rudick R. A., Fisher E., Lee J.-C. i in., *Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS*, Neurology 1999;53:1698
68. Saindane A. M., Ge Y., Udupa J. K. i in., *The Effect of Gadolinium Enhancing Lesions on Whole Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 8 (2000)
-

-
69. Schumacher G.A., Beebe G.W., Kibler R.F. i wsp.: *Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis*. Ann. NY Acad. Sci. 1965; 1122: 552-568
70. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, *Avonex® Liquid (Interferon beta 1a)*, No. (58/03) www.scottishmedicinesconsortium.org.uk [data dostępu 01.09.2014]
71. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, *Interferon beta 1b 250 µg/ml solution for injection (Betaferon®)*, No. (345/07) www.scottishmedicinesconsortium.org.uk [data dostępu 01.09.2014]
72. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, alemtuzumab, 12mg, concentrate for solution for infusion (Lemtrada®) No. (959/14) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alemtuzumab_Lemtrada_FINAL_April_2014_amended_24.04.14_02.07.14_for_website.pdf [data dostępu 01.09.2014]
73. Sellebjerg F., Barnes D., Filippini G. i in., *Acute relapses of multiple sclerosis*, European Handbook of Neurological Management, 2011, 1(2) 411-419
74. Selmaj K. *Stwardnienie rozlane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3
75. Siger M., *Znaczenie badania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozlanym*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A, 68-69
76. Strona internetowa Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego; <http://www.atlasofms.org/query.aspx>
77. Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego Oddział Dolnośląski; <http://www.wroclaw.ptsr.org.pl> [data dostępu 01.09.2014]
78. Strona internetowa Stowarzyszenia chorych na stwardnienie rozlane - TWT; <http://www.nationalmssociety.org/ms-clinical-care-network/researchers/clinical-study-measures/t25-fw/index.aspx> [data dostępu 26.08.2014]
79. Strona internetowa Stowarzyszenia chorych na stwardnienie rozlane – 9HPT; <http://www.nationalmssociety.org/ms-clinical-care-network/researchers/clinical-study-measures/9-hpt/index.aspx> [data dostępu 27.08.2014]
-

80. Strona internetowa Stowarzyszenia chorych na stwardnienie rozsiane – PASAT; <http://www.nationalmssociety.org/ms-clinical-care-network/researchers/clinical-study-measures/pasat/index.aspx> [data dostępu 27.08.2014]
81. The National Centre for Pharmacoeconomics, *Cost-effectiveness of alemtuzumab (Lemtrada[®]) for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis with active disease defined by clinical or imaging features*, <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/07/NCPE-Summary21.pdf> [data dostępu 01.09.2014]
82. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
83. Walczak A., *Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
84. Wender M., *Próby optymalizacji liczbowej oceny stanu klinicznego chorych na stwardnienie rozsiane*, AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE Vol 2 Numer 2
85. Zaborski J, Członkowska A. *Stwardnienie rozsiane - próby leczenia aktywnych postaci choroby*. TERAPIA 2000, 96: 41-7

Badanie włączone etap I:

86. Garnock-Jones K.P., *Alemtuzumab: A Review of Its Use in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis*, *Drugs* 2014, 74: 489–504
87. Menge T., Stüve O., Kieseier B.C., Hartung H.P., *Alemtuzumab: the advantages and challenges of a novel therapy in MS*, *Neurology* 2014, Jul 1;83(1):87-97

Badania włączone etap II:

88. Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. i in., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial*, *The Lancet* 2012, 380 (9856): 1819-1828
89. Coles A.J., Compston D.A.S., Selmaj K.W. i in., *Alemtuzumab vs. interferon beta 1a in early multiple sclerosis*, *New England Journal of Medicine* 2008, 359 (17): 1786-1801
90. Coles A.J., Fox E., Vladic A. i in., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: Post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes*, *The Lancet Neurology* 2011, 10 (4): 338-348

91. Coles A.J., Fox E., Vladoic A. i in., *Alemtuzumab more effective than interferon beta 1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial*, *Neurology* 2012, 78 (14): 1069-1078
92. Daniels G.H., Vladoic A., Brinar V., i in., *Alemtuzumab-Related Thyroid Dysfunction in a Phase 2 Trial of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, *Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 80– 89
93. Graves J., Galetta S.L., Margolin D.H., i in., *Alemtuzumab improves contrast sensitivity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis Journal* 2013, 19(10) 1302–1309

Badania wykluczone:

I etap:

94. Brown J. W. L., Coles A. J., *Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Drug Design, Development and Therapy* 2013;7 131–138
95. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis* [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b) http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf [data dostępu 20.02.2014]
96. Coyle P.K., *Current evaluation of alemtuzumab in multiple sclerosis*, *Expert Opin. Biol. Ther.* (2014) 14(1):127-135
97. Cross A.H., Naismith R.T., *Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis*, *Journal of Internal Medicine* 2014, 275 (4):350-363
98. Curtin F., Hartung H.-P., *Novel therapeutic options for multiple sclerosis*, *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2014, 7 (1):91-104
99. Fernandez O., *Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis*, *Journal of Inflammation Research* 2014, 7 (1): 19-27
100. Jones D.E., Goldman M.D., *Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of its clinic pharmacology, efficacy and safety*, *Expert Rev Clin Immunol* 2014, Aug 22:1-11

101. Jones J.L., Coles A.J., *Mode of action and clinical studies with alemtuzumab*, *Exp Neurol* 2014, May 2. pii: S0014-4886(14)00120-4
102. Knier B., Hemmer B., Korn T., *Novel monoclonal antibodies for therapy of multiple sclerosis*, *Expert Opinion on Biological Therapy* 2014, 14 (4): 503-513
103. Kousin-Ezewu O., Coles A., *Alemtuzumab in multiple sclerosis: latest evidence and clinical prospects*, *Ther Adv Chronic Dis* (2013) 4(3) 97–103
104. Loleit V., Biberacher V., Hemmer B., *Current and Future Therapies Targeting the Immune System in Multiple Sclerosis*, *Curr Pharm Biotechnol* 2014, Jun 16
105. Loreface L., Fenu G., Frau J., i in., *Monoclonal antibodies: A target therapy for multiple sclerosis*, *Inflammation and Allergy - Drug Targets* 2014, 13 (2):134-143
106. Melzer N., Meuth S.G., *Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Common and divergent current and future strategies*, *Clinical and Experimental Immunology* 2014, 175 (3):359-372
107. Menge T., Kieseier B. C., Warnke C. i in., *Alemtuzumab: eine weitere Chance zur Therapie der Multiplen Sklerose*, *Nervenarzt* 2012, 83:487–501
108. Palmer A.M., *New and emerging immune-targeted drugs for the treatment of multiple sclerosis*, *British Journal of Clinical Pharmacology* 2014, 78 (1):33-43
109. Piehl F., *A changing treatment landscape for multiple sclerosis: Challenges and opportunities*, *Journal of Internal Medicine* 2014, 275 (4):364-381
110. Rommer P.S., Dudsek A., Stuve O., Zettl U.K., *Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis*, *Clinical and Experimental Immunology* 2014, 175 (3):373-384
111. Rommer P.S., Zettl U.K., Kieseier B., i in., *Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: An overview*, *Clinical and Experimental Immunology* 2014, 175 (3):397-407
112. Salhofer-Polanyi S., Leutmezer F., *Contemporary treatment options for relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Drugs of Today* 2014, 50 (5):365-383
113. Seifert-Held T., *Update: Treatment of multiple sclerosis - Oral therapies and new biologicals*, *Journal fur Neurologie* 2014, *Neurochirurgie und Psychiatrie* 2014, 15 (2):76-80

114. Sorensen P.S., *New management algorithms in multiple sclerosis*, Current Opinion in Neurology 2014, 27 (3):246-259
115. Tanasescu R., Ionete C., Chou I.-J., Constantinescu C.S., *Advances in the treatment of relapsing - Remitting multiple sclerosis*, Biomedical Journal 2014, 37 (2):41-49
116. Wiese M.D., Suppiah V., O'Doherty C., *Metabolic and safety issues for multiple sclerosis pharmacotherapy- opportunities for personalised medicine*, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2014, 10 (8): 1145-1159
117. Willis M., Robertson N.P., *Drug safety evaluation of alemtuzumab for multiple sclerosis*, Expert Opinion on Drug Safety 2014, 13 (8): 1115-1124
118. Zintzaras E., Doxani C., Mprotsis T. i in., *Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis*, Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 4, 2012
119. Wingerchuk D.M., Carter J.L., *Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies*, Mayo Clin Proc. 2014;89(2):225-240

II etap:

120. Coles A., Deans J., Compston A., *Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from the bedside for the bench*, Clin Neurol Neurosurg. 2004 Jun;106(3):270-4.
121. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L. i in., *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial*, The Lancet 2012, 380 (9856): 1829-1839.
122. Coles A.J., Cox A., Le Page E., i in., *The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy*, J Neurol. 2006 Jan;253(1):98-108.
123. Cossburn M.D., Harding K., Ingram G. i in., *Clinical relevance of differential lymphocyte recovery after alemtuzumab therapy for multiple sclerosis*, Neurology 2013, 80 (1): 55-61.
124. Cossburn M., Pace A.A., Jones J. i in., *Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort*, Neurology 2011, 77 (6): 573-579.
125. Cuker A., Coles A.J., Sullivan H. i in., *A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*, Blood. 118 (24) (pp 6299-6305).

-
126. Fox E.J., Sullivan H.C., Gazda S.K. i in., *A single-arm, open-label study of alemtuzumab in treatment-refractory patients with multiple sclerosis*, *European Journal of Neurology*. 19 (2) (pp 307-311), 2012.
127. Hirst C.L., Pace A., Pickersgill T.P. i in., *Campath 1-H treatment in patients with aggressive relapsing remitting multiple sclerosis*, *Journal of Neurology* 2008, 255 (2): 231-238
128. McCarthy C.L., Tuohy O., Compston D.A.S, *Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis*, *Neurology* 2013;81:872–876
129. Tuohy O., Costelloe L., Hill-Cawthorne G. i in., *Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, May 21. pii: jnnp-2014-307721
-