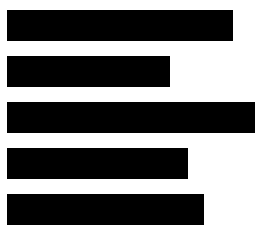


ANALIZA KLINICZNA

NATALIZUMAB (TYSABRI) W DŁUGOTERMINOWEJ TERAPII RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO ORAZ U PACJENTÓW Z OBECNOŚCIĄ PRZECIWCIAŁ ANTY-JCV

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	16
1.1. Cel analizy.....	16
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	16
2. PROBLEM ZDROWOTNY	18
2.1. Definicja.....	18
2.2. Epidemiologia.....	18
2.3. Etiopatogeneza	20
2.4. Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby	21
2.5. Kryteria rozpoznania	23
2.6. Leczenie.....	26
2.7. Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów.....	27
3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	30
3.1. Natalizumab (Tysabri®)	30
3.2. Fingolimod (Gilenya®)	33
3.3. Interferony beta	36
3.3.1. Interferony beta 1a (Avonex®, Rebif®).....	36
3.3.2. Interferon beta 1b (Betaferon®, Extavia®).....	38
3.4. Octan glatirameru (Copaxone®).....	40
4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	42
4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	42
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	42
4.2.1. Pacjenci z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV	42
4.2.2. Wydłużenie okresu leczenia natalizumabem powyżej 5 lat.....	45
4.2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych	47
4.2.4. Strategia wyszukiwania.....	47
4.2.5. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	48
4.2.6. Selekcja badań klinicznych	48
4.2.7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	49

4.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	50
4.4.	Analiza statystyczna wyników.....	50
4.5.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	50
4.5.1.	Porównanie bezpośrednie.....	50
4.5.2.	Porównanie pośrednie	51
4.6.	Ocena siły dowodów naukowych.....	52
5.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	53
5.1.	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	53
5.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów JCV (+).....	56
5.2.1.	NAT vs PLC	56
5.2.2.	IFNB vs PLC	58
5.2.3.	GA vs PLC	59
5.2.4.	IFNB vs GA	60
5.2.5.	FNG vs PLC	62
5.2.6.	FNG vs IFNB.....	63
5.2.7.	Ocena homogeniczności badań RCT.....	65
5.3.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów leczonych >5 lat	75
5.3.1.	NAT	75
5.3.2.	FNG	78
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI PACJENTÓW JCV (+)	80
6.1.	Porównanie bezpośrednie NAT vs PLC.....	80
6.1.1.	Populacja ogólna.....	81
6.1.2.	Populacja RES	94
6.1.3.	Populacja SOT	98
6.1.4.	Analiza w podgrupach ze względu na obecność przeciwciał anti-JCV.....	108
6.1.5.	Dodatkowe dane dotyczące skuteczności NAT w populacji pacjentów JCV (+).....	110
6.1.6.	Podsumowanie.....	113
6.2.	Porównanie pośrednie w populacji ogólnej.....	114
6.2.1.	Porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami.....	115
6.2.2.	Porównanie pośrednie metodą MTC	121
6.3.	Porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami w populacji docelowej.....	124
6.3.1.	Populacja JCV (+).....	125
6.3.2.	Populacja RES	125
6.3.3.	Populacja SOT	126

6.4.	Wpływ stosowania się do zaleceń terapeutycznych na efektywność kliniczną terapii	130
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI PACJENTÓW LECZONYCH PRZEZ >5 LAT	134
7.1.	Wyniki dla NAT.....	134
7.1.1.	Rzuty choroby	134
7.1.2.	Przebieg choroby wg EDSS	136
7.1.3.	Zmiany w obrazie MRI	140
7.1.4.	Utrata z badania	141
7.1.5.	Bezpieczeństwo	141
7.2.	Wyniki dla FNG	143
7.2.1.	Rzuty choroby	143
7.2.2.	Przebieg choroby wg EDSS	144
7.2.3.	Bezpieczeństwo	145
7.3.	Porównanie NAT vs FNG.....	146
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	148
8.1.	Alerty bezpieczeństwa	148
8.1.1.	Natalizumab	148
8.1.2.	Fingolimod	150
8.1.3.	Interferony beta	152
8.1.4.	Octan glatirameru.....	153
8.2.	Analiza bezpieczeństwa w oparciu o dane literaturowe	153
8.2.1.	Natalizumab	153
8.2.2.	Fingolimod	162
8.2.3.	Interferony beta	165
8.2.4.	Octan glatirameru.....	169
9.	OPRACOWANIA WTÓRNE	172
10.	WNIOSKI KOŃCOWE	178
10.1.	Populacja pacjentów z RRSM i obecnością przeciwciał anti-JCV	178
10.2.	Populacja pacjentów leczonych przez >5 lat	179
11.	OGRANICZENIA.....	181
12.	DYSKUSJA	183
13.	BIBLIOGRAFIA	192
14.	SPIS TABEL	206

INDEKS SKRÓTÓW

AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (<i>American Academy of Neurology</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
bd	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (<i>łac. Bis in die</i>)
Bp	Bezpieczeństwo
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CSF	Płyn mózgowo-rdzeniowy (<i>cerebrospinal fluid</i>)
CUN	Centralny układ nerwowy
DIC	Kryterium informacyjne – parametr uwzględniający złożoność i adekwatność modelu MTC (<i>Deviance Information Criterion</i>)
ECTRIMS	Europejski Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym (<i>European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (<i>Kurtzke's Expanded Disability Status Scale</i>)

EFNS	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (<i>European Federation of Neurological Societies</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EMSP	Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego (<i>European Multiple Sclerosis Platform</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FNG	Fingolimod
G	Ocena siły dowodów naukowych w skali GRADE (W – wysoka, Ś – średnia, N – niska)
GA	Octan glatirameru
Gd	Gadolin
GGT	Gamma-glutamylotranspeptydaza (<i>Gamma-Glutamyl Transpeptidase</i>)
H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head to head</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (<i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFNB	Interferon beta
IRIS	Zespół Rekonstrukcji Immunologicznej (<i>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
JCV	Poliomawirus JC (<i>John Cunningham virus</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów

LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby
MD	Różnica średnich (<i>Mean difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MTC	Metaanaliza sieciowa (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/N	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy / liczebność grupy
NAT	Natalizumab
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NMSS	Narodowe Towarzystwo ds. Stwardnienia Rozsianego (<i>National Multiple Sclerosis Society</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie (<i>Statistically insignificant</i>)
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji

OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	Poziom istotności statystycznej
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
PML	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PPSM	Postać pierwotnie postępująca SM (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PRES	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (<i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i>)
PrL	Program Lekowy
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
QD	Raz na dobę (<i>fac. quaque die</i>)
QOL	Jakość życia (<i>Quality Of Life</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RES	Szybko rozwijająca się, ciężka postać stwardnienia rozsianego (<i>Rapidly Evolving Severe</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)

RRSM	Postać rzutowo-remisyjna SM (<i>Relapsing-Remmitting Multiple Sclerosis</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
Sk	Skuteczność
SM	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
SOT	Populacja nieodpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru (<i>Suboptimal Therapy Group</i>)
SPSM	Postać wtórnie postępująca SM (<i>Secondary-Progressive Multiple Sclerosis</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii natalizumabem (produkt leczniczy Tysabri) trwającej dłużej niż 5 lat u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których zgodnie z aktualnym programem lekowym, maksymalny czas trwania terapii nie może przekroczyć 5 lat. Ponadto w analizie przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu u pacjentów z RRMS oraz obecnością przeciwciał anti-JCV, którzy aktualnie nie mogą być kwalifikowani do programu lekowego.

■ Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration, Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymogów dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Poszukiwano badań RCT porównujących wybrane opcje terapeutyczne pomiędzy sobą lub z placebo (PLC) w populacji:

- pacjentów z RRSM i obecnością przeciwciał anti-JCV (populacja JCV (+)),
- pacjentów z RRSM leczonych przez okres >5 lat.

Ponadto dla oceny długoterminowej skuteczności NAT (okres >5 lat) poszukiwano również badań obserwacyjnych.

Ze względu na brak danych odnośnie skuteczności komparatorów u pacjentów JCV (+), a tym samym brak możliwości porównania NAT z pozostałymi lekami w tej grupie chorych, porównanie pośrednie metodą MTC (*Mixed Treatment Comparison*) przeprowadzono na podstawie badań RCT dla populacji ogólnej w 2-letnim horyzoncie czasowym. W populacji pacjentów leczonych przez okres >5 lat porównanie NAT z FNG dokonano w oparciu o wyniki badań nRCT na drodze tabelarycznego zestawienia wyników (porównanie pośrednie bez dostosowania).

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 8432 pozycje bibliograficzne. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 319 publikacji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło ogółem 17 badań (107 pozycje bibliograficznych), w tym:

- w populacji pacjentów JCV (+) – 3 badania dla NAT;
- w populacji pacjentów z RRMS leczonych >5 lat – 4 badania (3 dla NAT, 1 dla FNG).

Ponadto do porównania pośredniego, które przeprowadzono w populacji ogólnej, włączono 13 badań RCT (2 dla NAT vs PLC, 2 dla FNG vs PLC, 1 dla FNG vs IFNB, 3 dla IFNB vs PLC, 3 dla IFNB vs GA, 2 dla GA vs PLC).

We wszystkich pracach populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RRSM. Dane w subpopulacji pacjentów JCV (+) dostępne były wyłącznie dla NAT. W badaniu AFFIRM, dotyczącym porównania NAT vs PLC, wydzielono retrospektywnie (*post hoc*) populację z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM (RES), natomiast w badaniu SENTINEL populację stanowili pacjenci otrzymujący NAT w terapii dodanej do IFNB w II linii leczenia (SOT). W badaniu AFFIRM niezależnie od przydziału do grup wszyscy pacjenci podlegali standardowemu postępowaniu w przypadku wystąpienia rzutu SM, które polegało na podawaniu metyloprednizolonu, dlatego należy przyjąć, że grupa placebo otrzymywała *de facto* najlepsze postępowanie objawowe (*best supportive care*, BSC).

W większości prac dotyczących komparatorów uczestniczyli pacjenci, uprzednio nieleczeni (LMPCh), jedynie w badaniach dla FNG populacja była mieszana, przy czym retrospektywnie wyodrębnione zostały populacje odpowiadające wskazaniom rejestracyjnym fingolimodu, tj. pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (populacja RES) oraz pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą IFNB lub GA (SOT).

■ Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów JCV (+)

Porównanie bezpośrednie

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

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

Stosowanie NAT zamiast PLC we wszystkich ocenianych populacjach wiąże się również z istotną statystycznie redukcją wystąpienia nowych i/lub powiększających się zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI oraz poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 i VAS. Kliniczna i radiologiczna poprawa przebiegu SM manifestowała się znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów osiągających całkowity zanik objawów choroby aktywnej w grupie NAT w porównaniu z grupą PLC.

W populacji pacjentów **JCV (+)** wyniki analizy skuteczności dla 2-letniego horyzontu czasowego wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC odnośnie:

- zmniejszenia rocznej częstości rzutów ogółem (*rate ratio* = 0,25 [0,16; 0,39], p <0,0001),
- zmniejszenia odsetka pacjentów z rzutem SM (OR = 0,17 [0,09; 0,32]),
- redukcji szansy wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności (OR = 0,41 [0,20; 0,87] dla progresji utrwalonej przez 12 tyg., OR = 0,26 [0,11; 0,59] dla progresji utrwalonej przez 24 tyg.).

Stosowanie NAT zamiast PLC w populacji pacjentów JCV (+) wiąże się również z istotną statystycznie redukcją wystąpienia nowych i/lub powiększających się zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC dla populacji ogólnej wykazano, że całkowita roczna częstość rzutów SM była znamienne statystycznie niższa u pacjentów stosujących NAT niż u chorych otrzymujących FNG (MD = -0,32 [-0,46; -0,17]). NAT porównaniu z IFNB i GA w sposób istotny statystycznie zwiększał odsetek pacjentów wolnych od rzutów w okresie 24 mies. (OR = 1,56 [1,05; 2,30]; OR = 1,55 [1,03; 2,34] odpowiednio), a jednocześnie zmniejszał odsetek chorych doświadczających 2 i ≥ 3 rzutów SM, co pośrednio wskazuje również na przewagę NAT nad IFNB i GA w zakresie redukcji częstości rzutów choroby. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do odsetka pacjentów z utrwaloną progresją niesprawności, przy czym nasilenie stopnia niesprawności wyrażone całkowitą średnią zmianą wyniku w skali EDSS było istotnie statystycznie niższe u pacjentów stosujących NAT niż u pacjentów leczonych FNG (MD = -0,28 [-0,46; -0,11]), i nie różniło się znamienne statystycznie od terapii IFNB i GA (MD = -0,07 [-0,28; 0,14]; MD = -0,15 [-0,38; 0,08]).

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

■ Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów leczonych >5 lat

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż terapia NAT trwająca ≥ 5 lat:

- pozwala uzyskać istotną statystycznie redukcję częstości rzutów względem wartości początkowych (1,99 vs 0,31, $p < 0,0001$),
 - największą redukcję obserwuje się w 1 i 2 roku terapii,
 - częstość rzutów utrzymuje się na stałym poziomie w kolejnych latach terapii,
 - roczny wskaźnik rzutów był niższy w grupie kontynuującej terapię NAT przez okres ≥ 60 mies. w porównaniu do grupy przerywającej leczenie wcześniej (0,03 vs 0,18 po 72 mies. w badaniu Prosperini 2005 i 0,11 vs 0,21 w badaniu STRATA MS),
 - roczny wskaźnik rzutów był istotnie statystycznie wyższy w grupie rozpoczynającej terapię NAT później (grupa PLC i/lub LMPCh w badaniach RCT) w porównaniu do grupy stale przyjmującej NAT (0,19 vs 0,13, $p < 0,001$);
- pozwala na stabilizację stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS:
 - średni wynik EDSS w kolejnych latach utrzymywał się na stałym poziomie,
 - poprawę stopnia niesprawności raportowano częściej u pacjentów kontynuujących terapię w porównaniu do chorych, którzy przegrali terapię (HR = 3,13 [1,32; 7,69]),
 - pogorszenie niesprawności raportowano rzadziej u pacjentów kontynuujących terapię w porównaniu do chorych, którzy przegrali terapię (HR = 0,42 [0,23; 0,79]).

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż terapia FNG trwająca ≥ 5 lat:

- pozwala utrzymać średnią roczną częstość rzutów SM na podobnym poziomie,
- zapobiega wystąpieniu rzutów SM u niemal 70% pacjentów,
- pozwala na stabilizację stopnia niesprawności wg EDSS:
 - średni wynik EDSS w kolejnych latach terapii utrzymywał się na podobnym poziomie,
 - ok. 80% pacjentów pozostało wolnych od utrwalonej progresji niesprawności.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano różnic pomiędzy NAT a PLC odnośnie utraty z badania ogółem, a także z powodu wystąpienia działań niepożądanych (AEs) oraz szansy wystąpienia ciężkich AEs. Jednocześnie szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazała, że monoterapia NAT zwiększała częstość występowania: zmęczenia, reakcji alergicznych, reakcji uogólnionych po podaniu leku, dreszczy oraz infekcji skóry.

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów doświadczających działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych wiążących się z koniecznością przerwania terapii, jak również odsetka pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny, jak również z powodu AEs.

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają profil działań niepożądanych związanych z NAT raportowany w badaniach RCT. Ciężkie działania niepożądane nie należały do zjawisk częstych i raportowano je u 8% pacjentów w badaniu TOP (mediana okresu obserwacji: 26 mies. [1–69]) i 19% w badaniu STRATA MS (okres obserwacji wynosił 72 mies.), podczas gdy w badaniach randomizowanych AFFIRM i SENTINEL w 2-letnim horyzoncie czasowym występowały odpowiednio u 19% i 18% pacjentów. Do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały infekcje.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Jednym z najistotniejszych powikłań związanych z terapią **NAT** jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML). Do chwili obecnej zidentyfikowano 3 główne czynniki ryzyka mające bezpośredni wpływ na rozwój PML, tj. dłuższy czas trwania terapii NAT, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych oraz obecność przeciwciał anti-JCV. Częstość występowania PML w pierwszych 12 mies. terapii jest niewielka i wynosi 0,04 na 1000 osób, natomiast wzrasta po 2 latach terapii, osiągając wartość 1,99 na 1000 u osób leczonych przez okres 37–48 mies. Najwyższe ryzyko PML występuje w grupie leczonej NAT dłużej niż 24 mies., z potwierdzoną obecnością wirusa JC, którzy uprzednio stosowali terapię immunosupresyjną (11,2 na 1000 osób). Nie stwierdzono natomiast przypadku PML w grupie chorych z ujemnym wynikiem na obecność wirusa JC (ok. 0,1 na 1000 osób).

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

Jednym z najpoważniejszych powikłań związanych z terapią FNG są zdarzenia sercowo-naczyniowe, manifestujące się jako przejściowa bradykardia, której następstwem może być blok przedsionkowo-komorowy. W związku z raportowanymi zdarzeniami agencje ds. leków wydały odpowiednie ostrzeżenia oraz zalecenia. URPL zalecił bardziej restrykcyjne kryteria selekcji pacjentów oraz obserwację po podaniu pierwszej dawki leku. Ponadto przeciwwskazaniami do stosowania FNG są: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy, blok przedsionkowo-komorowy typu II i III, zespół chorego węzła zatokowego, wyjściowy odstęp QT \geq 500 ms oraz stosowanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia i III. Wśród innych SAEs wymienia się: obrzęk płamki żółtej, zaburzenia związane z układem oddechowym, infekcje, zaburzenia czynności wątroby, nowotwory, a także zaburzenia hematologiczne.

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

■ Wnioski końcowe

NAT należy do leków o udowodnionej skuteczności w terapii RRSM. Prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. Zmniejsza roczną częstość rzutów, zwiększa odsetek pacjentów wolnych od utrwalonej progresji niesprawności, a także redukuje liczbę i objętość ognisk demielizacyjnych. Ponadto stosowanie NAT związane było ze zwiększeniem szansy przeżycia bez klinicznych oraz radiologicznych oznak choroby aktywnej, redukcją hospitalizacji związanych z SM oraz poprawą jakości życia zarówno w aspekcie fizycznym, jak również psychicznym. W populacji pacjentów JCV (+), podobnie jak w populacji ogólnej, NAT istotnie statystycznie zmniejszał roczną częstość rzutów, ryzyko wystąpienia rzutu SM, ryzyko wystąpienia utrwalonej progresji, a także zwiększał odsetek pacjentów wolnych od nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach MRI.

W populacji ogólnej, w porównaniu z aktywnymi komparatorami, NAT cechuje się najlepszym profilem skuteczności wyrażonym redukcją częstości rzutów SM, a ponadto posiada potwierdzony wpływ na zwiększenie odsetka pacjentów bez klinicznych i radiologicznych oznak choroby aktywnej. Jednocześnie na podstawie danych z badań eksperymentalnych nie wykazano różnic pomiędzy NAT a komparatorami w zakresie utraty z badania lub wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że wieloletnie stosowanie NAT jest skuteczną opcją terapeutyczną u dorosłych pacjentów z RRSM, która pozwala utrzymać chorobę na stabilnym poziomie i opóźnić jej progresję. Jednocześnie, opóźnienie terapii NAT może skutkować szybszym rozwojem niepełnosprawności oraz gorszym rokowaniem odnośnie skuteczności terapii.

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

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii natalizumabem (produkt leczniczy Tysabri) trwającej dłużej niż 5 lat u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których zgodnie z aktualnym programem lekowym, maksymalny czas trwania terapii nie może przekroczyć 5 lat. Ponadto w analizie przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu u pacjentów z RRMS oraz obecnością przeciwciał anti-JCV, którzy aktualnie nie mogą być kwalifikowani do programu lekowego.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), na które zapadają najczęściej ludzie młodzi między 30. a 40. rokiem życia. SM stanowi jedną z głównych przyczyn postępującej niepełnosprawności wśród młodych dorosłych. Rzutowo-remisyjna postać choroby występuje u około 71% pacjentów z SM.

Aktualnie w leczeniu RRMS o wysokiej aktywności stosuje się natalizumab oraz fingolimod. Leki te modyfikują przebieg choroby, poprzez zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej terapię powinno stosować się tak długo jak jest skuteczna i dobrze tolerowana. Istnieją dowody naukowe potwierdzające długoterminową (ponad 5-letnią) skuteczność takiej terapii. [1, 2]

W Polsce terapia natalizumabem oraz fingolimodem jest finansowana obecnie ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” [3], przy czym maksymalny czas terapii, zgodnie z zapisami programu, nie może przekroczyć 5 lat. Chorzy, niezależnie od skuteczności terapii, decyzją administracyjną po 5 latach leczenia przestają spełniać kryteria do dalszej refundacji leczenia. Jednocześnie należy podkreślić, że skutecznie prowadzona terapia wyklucza możliwość włączenia tych chorych do programu lekowego leczenia innym preparatem immunomodulującym, np. interferonem beta czy octanem glatirameru, przynajmniej do czasu nawrotu choroby i pogorszenia stanu klinicznego. W zdecydowanej większości przypadków prowadzi to do odstawienia terapii, co najczęściej skutkuje nasileniem choroby i szybkim rozwojem niepełnosprawności.

Zgodnie z obowiązującymi zapisami programu lekowego, w przypadku terapii natalizumabem, pacjenci z RRMS oraz obecnością przeciwciał JCV nie mogą być kwalifikowani do programu

lekowego, a więc są pozbawieni dostępu do skutecznej formy terapii. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obecność przeciwciał JCV nie jest przeciwwskazaniem do stosowania natalizumabu, wymaga natomiast uważnego monitorowania chorych ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia wielogniskowej leukoencefalopatii (PML).

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

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

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

2.2. Epidemiologia

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przyczyną nieurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych. Szacuje się, że na świecie choruje około 9 mln osób, z czego tylko u 3 mln choroba jest rozpoznana. Zachorowalność na stwardnienie rozsiane stale wzrasta. [5]

Analogicznie do większości chorób autoimmunologicznych, SM częściej dotyczy kobiet. Ocenia się, iż kobiety mają dwu- do trzykrotnie większą szansę rozwinięcia choroby niż mężczyźni. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia (ok. 70% chorych), ze szczytem zachorowalności przypadającym na 30 r.ż. Mogą się również zdarzać zachorowania wśród dzieci i młodzieży, a także osób w wieku podeszłym, jednakże zachorowania przed ukończeniem 10. I powyżej 60. roku życia obserwuje się bardzo rzadko. [4, 6]

Według danych epidemiologicznych chorobowość związana z SM charakteryzuje się również nierównomiernym rozkładem w zależności od rasy oraz lokalizacji geograficznej – dominuje rasa kaukaska, a częstość występowania choroby wzrasta wraz z odległością od równika. Stwierdza się ponadto ogniska epidemiczne zachorowań na SM, tj. obszary, na których współczynnik chorobowości wynosi kilkukrotnie więcej niż na terenach przyległych. [6, 7]

Statystyki opublikowane przez Międzynarodową Federację Stwardnienia Rozsianego w 2013 roku wskazują, że na świecie choruje około 2,3 mln osób. Ocenia się, że w skali globalnej na SM choruje

33 osób na 100 000 mieszkańców – najwyższą chorobowość w 2013 r. obserwowano w Ameryce Północnej (140 osób na 100 000 mieszkańców) oraz w Europie (108 osób na 100 000 mieszkańców), natomiast najniższą w Afryce Subsaharyjskiej i Azji Wschodniej (odpowiednio 2,1 i 2,2 osób na 100 000 mieszkańców). [8] W 2008 roku Polska znalazła się w pierwszej dziesiątce przebadanych przez WHO krajów świata pod względem chorobowości, ze współczynnikiem chorobowości 120 na 100 000 osób, co stanowi ok. 45 tys. osób w skali kraju. [7] Wartość ta nie znajduje swojego odzwierciedlenia w wynikach pojedynczych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce, w których raportowane wskaźniki chorobowości są średnio dwukrotnie niższe (Tabela 1). [9] Pokrywa się ona jednak m.in. z wynikami badania Barometr SM 2013 (45 tys. osób) [10] oraz z szacunkami dokonanymi we wrześniu 2011 roku przez AOTM [11], a także ze stanowiskiem Doradczej Komisji Medycznej przy Polskim Towarzystwie Stwardnienia Rozsianego (PTSR) [12], według których na stwardnienie rozsiane obecnie choruje 40–60 tys. osób.

Tabela 1.
Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce [9]

Publikacja	Region	Chorobowość na 100 tys. ludności
Cendrowski 1954a	Bydgoszcz	43
Cendrowski 1954b	Krosno	37
Fryze 1995	Tczew	75
Łobińska 2001	Lublin	57
Potemkowski 1993	Szczecińskie	55
Potemkowski 2005	Szczecińskie	59
Szpernałowska 2008	Szczecińskie	91
Wender 1965	Wielkopolska	65
Wender 1981	Wielkopolska	45

Globalnie szacuje się, że zachorowalność na SM wynosi 2,5 na 100 000 osób na rok i stale wzrasta. Największa zachorowalność dotyczy regionów Europy (3,8/100 000 osób na rok). [5, 7] Dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,43/100 tys. ludności do 4,40/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 500–1700 nowych zachorowań rocznie.

W latach 2008–2009 przeprowadzono w Polsce przekrojowe badanie pilotażowe, w którym analizie poddano wybrane aspekty epidemiologiczne SM. Przebadaną próbę stanowiło łącznie 3881 pacjentów w średnim wieku 40,7 (SD = 11,1) roku, w tym 2494 kobiet (70%) oraz 1030 mężczyzn (30%). Wyniki badania wskazują, że największe ogniska epidemiczne występują w Polsce w województwach lubelskim, wielkopolskim oraz zachodniopomorskim. Średni czas trwania choroby wynosił 10,2 (SD = 8,8) roku, a od pierwszych objawów do pełnego rozpoznania mijało średnio 2,6 roku. [13]

Nie odnaleziono badań raportujących rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV w Polsce. W dużym badaniu przekrojowym (JEMS), które obejmowało łącznie 7724 pacjentów z SM, leczonych w 8 krajach europejskich oraz w Kanadzie i Australii, wykazano iż częstość występowania przeciwciał anti-JCV wynosi ok. 57% (49–70%). W badaniu tym obserwowano istotną statystycznie korelację pomiędzy występowaniem przeciwciał anti-JCV a wiekiem, płcią męską oraz aktualnym krajem zamieszkania. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu przeciwciał w związku z typem i czasem trwania SM, a także liczbą i czasem trwania przebytych terapii. [14] Rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV w poszczególnych krajach objętych badaniem, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV w poszczególnych krajach raportowane w badaniu JEMS [14]

Kraj	Liczba pacjentów	Rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV
Australia	247	48,6%
Wielka Brytania	650	48,8%
Irlandia	100	51,0%
Belgia	206	54,4%
Szwajcaria	54	55,6%
Kanada	4198	56,3%
Niemcy	1736	61,0%
Holandia	210	66,2%
Austria	192	66,7%
Portugalia	131	69,5%
OGÓŁEM	7724	57,1%

2.3. Etiopatogeneza

Rozwój procesu chorobowego wydaje się być związany z różnymi czynnikami. O podłożu genetycznym pozwalają wnioskować badania wykazujące na zwiększone ryzyko zachorowania w przypadku posiadania w rodzinie chorego na SM. Na udział czynnika infekcyjnego wskazują prace łączące SM z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Istotną rolę wydają się również odgrywać czynniki środowiskowe – zarówno geograficzne, jak również poziom witaminy D i palenie papierosów. [6]

Chociaż etiopatogeneza SM nie jest do końca poznana, nie ma wątpliwości, iż podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces demielinizacji zapoczątkowany zostaje przez nieokreślony czynnik etiologiczny, prowadzący do rozwinięcia się odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym tkankom oraz uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych aksonów. Najpopularniejsza dotychczas koncepcja autoimmunologiczna mówi, iż za zmiany w obrębie CUN odpowiedzialna jest autoreaktywność układu immunologicznego, skierowana przeciwko elementom CUN: mielinie i produkującym ją oligodendrocytom, a nawet samym komórkom układu

nerwowego – aksonom. Uważa się, że za zniszczenia w obrębie substancji białej mózgu i rdzenia kręgowego odpowiedzialna jest T-zależna odpowiedź immunologiczna, skierowana przeciwko własnym antygenom osłonki mielinowej. Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego i, w konsekwencji, jej zniszczenia (demielinizacji), a także bliznowacenia tkanki gleju, uszkodzenia lub przerwania ciągłości aksonów i neurodegeneracji. Obecność blizn jest charakterystyczna dla SM – ich fizjologiczna rola polega na odizolowaniu uszkodzonego regionu, jednak równocześnie znacznie utrudnia procesy naprawcze. W obrębie substancji szarej za zniszczenia odpowiada prawdopodobnie humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B. Wydaje się jednak, iż wobec złożonego obrazu klinicznego choroby procesy autoimmunologiczne są istotnym, ale nie jedynym mechanizmem rozwoju choroby, a ich największy udział wiąże się z postacią rzutowo-remisyjną SM. [6, 15]

2.4. Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby

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

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

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

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

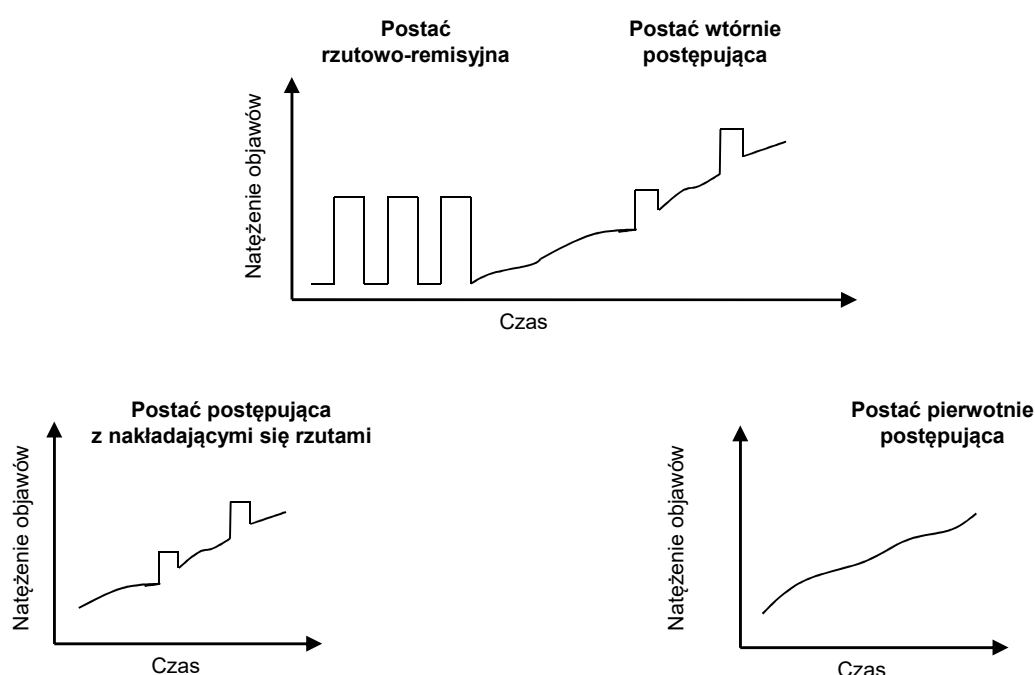
- rzutowo-remisyjną (*Relapsing-Remitting SM*, RRSM)
- pierwotnie postępującą (*Primary Progressive SM*, PPSM)
- wtórnie postępującą (*Secondary Progressive SM*, SPSM), rozwijającą się w przebiegu RRSM,

- postępującą z nakładającymi się rzutami (Rysunek 1). [4]

Najczęściej SM ma charakter rzutowo-remisyjny. Dane epidemiologiczne z roku 2008 wskazują, że w Polsce ta postać choroby diagnozowana jest u ok. 71% wszystkich chorujących na stwardnienie rozсіяne. Pozostałe typy SM występują rzadziej, stanowiąc odpowiednio w przypadku PPSM 8,4% diagnozowanych przypadków, a w przypadku SPSM 16,8%. [13]

Rysunek 1.

Graficzne przedstawienie przebiegu choroby w różnych postaciach SM (za) [6, 15]



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

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

W naturalnym przebiegu RRSM objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej

zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRSM może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, bardziej stopniowym niż w postaci klasycznej nasilaniem się objawów neurologicznych i narastaniem stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. [4]

Obserwacja klinicznego przebiegu choroby wykazała, iż u 10–30% chorych ma on charakter łagodny. Przyjmuje się, że na łagodny przebieg wskazuje utrzymywanie się wyniku EDSS na poziomie ≤ 3 pkt po 10 latach choroby. [4] Korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w SM przedstawia Tabela 3.

Tabela 3.
Czynniki rokownicze w SM [4, 16]

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

2.5. Kryteria rozpoznania

Do chwili obecnej nie został stworzony test ani pojedyncze badanie diagnostyczne pozwalające na rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Podstawowe znaczenie ma wykazanie rozsianych w czasie (wieloczasowość) i miejscu (wielogniskowość) uszkodzeń układu nerwowego, a rozpoznanie stawiane jest w oparciu o zespół danych klinicznych i wyników badań obrazowych. [6] Aktualnie podstawą rozpoznania SM są kryteria McDonalda, opublikowane po raz pierwszy w roku 2001, a następnie poddane modyfikacji w roku 2005 (Tabela 4) i 2010 (Tabela 5). Wyniki badania rezonansem magnetycznym oceniane są obecnie wg kryteriów MAGNIMS. [17] Obecnie w Polsce przy rozpoznaniu SM i kwalifikowaniu pacjentów do leczenia w ramach PL wykorzystywane są kryteria z 2010 r. [3]

Wieloczasowość w rozumieniu kryteriów z roku 2005 oznacza, iż w okresie 3 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SM w MRI widoczna jest ≥ 1 zmiana wzmacniająca po podaniu gadolinu o innej lokalizacji niż wskazywałyby na to objawy kliniczne lub obecność w MRI zmian T2-

zależnych w badaniu wykonanym ≥ 30 dni od wystąpienia objawów. Z kolei wieloogniskowość oznacza, iż w wykonanym badaniu stwierdzana jest ≥ 1 zmiana podkomorowo, ≥ 1 zmiana podnamiotowo i ≥ 3 zmiany o średnicy > 3 mm przykomorowo. Zmiany w rdzeniu kręgowym są równoważne zmianom podnamiotowym. [18]

Tabela 4.
Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [18, 19]

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

Wieloogniskowość w rozumieniu kryteriów z roku 2010 oznacza, iż występuje ≥ 1 zmiana T2 w ≥ 2 z 4 obszarów uznawanych za charakterystyczne dla SM (okołokorowych, przykomorowych, podnamiotowych i w rdzeniu kręgowym). U pacjentów z zespołami chorobowymi dotyczącymi pnia mózgu lub rdzenia kręgowego, zmiany w obrębie rdzenia kręgowego nie są brane pod uwagę przy ustalaniu całkowitej ilości zmian. Wieloczasowość oznacza, iż w badaniu MRI widoczne są nowe zmiany T2 w porównaniu z wynikami wcześniejszego MRI, przy czym kryteria nie definiują minimalnego czasu jaki powinien upłynąć pomiędzy wykonywaniem kolejnych badań obrazowych. Kryterium wieloczasowości może być spełnione również w przypadku, gdy spełnione jest kryterium wieloogniskowości i obecne są równocześnie zmiany po wzmocnieniu gadolinem, jak i zmiany T2, niezależne od gadolinu w lokalizacji charakterystycznej dla SM. W przypadku pacjentów, u których widoczny jest tylko jeden typ zmian, w celu potwierdzenia wieloczasowości konieczne jest wystąpienie nowego zdarzenia klinicznego lub wykazanie obecności zmian innego typu. [17]

Według aktualnie obowiązujących kryteriów wyróżniamy trzy rodzaje rozpoznania:

- stwardnienie rozsiane (spełnione kryteria i brak lepszego wyjaśnienia dla obserwowanych objawów klinicznych)

- nie-stwardnienie rozsiane (istnieje lepsze wytłumaczenie dla obserwowanych objawów niż SM)
- możliwe stwardnienie rozsiane (podejrzanie SM, ale nie wszystkie kryteria są spełnione). [17]

Tabela 5.
Zaktualizowana w 2010 roku wersja kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonald'a [17]

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

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

- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI); ocena obecności, charakteru i lokalizacji ognisk demielinizacji w obrazach PD-zależnych i T2-zależnych,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – wykluczenie zakażenia i procesu nowotworowego oraz poszukiwanie zmian typowych dla SM (wzrost stężenia białka i prążki oligoklonalne w elektroforezie, wzrost stężenia IgG, pleocytoza),
- badania potencjałów wywołanych (VEP), potwierdzających obecność ognisk demielinizacji i zaburzeń czucia,
- badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebycia zapalenia nerwu wzrokowego. [20]

2.6. Leczenie

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

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

Leczenie rzutu choroby

W przypadku wystąpienia rzutu choroby (w przeciwieństwie do „pseudorzutu” związanego zazwyczaj z infekcją) stosowane są glikokortykosteroidy. Schemat ich podawania nie jest jednoznacznie określony. Podawany jest metylprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g dziennie przez 3–5 dni lub doustnie w dawce 500 mg na dobę przez 5 dni. Stosowany jest również, szczególnie w przypadku łagodniejszych rzutów, doustny prednizolon (60 mg dziennie przez 10 dni, ze stopniowym zmniejszeniem dawki o 10 mg przez kolejne 3–5 dni). Terapia steroidowa jest często uzupełniana lekami osłaniającymi układ pokarmowy, uwzględniającymi ranitydynę lub inhibitory pompy protonowej. [16]

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

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

Według aktualnych zaleceń w tej grupie lekami pierwszego rzutu są preparaty immunomodulujące, charakteryzujące się korzystniejszym profilem odległych działań niepożądanych w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi. Zaliczamy do nich preparaty dostępne od początku lat 90-tych, tj. interferony beta oraz octan glatirameru. [4, 16] Nowsze wytyczne zalecają także stosowanie pegylowanego interferonu beta, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, a także alemtuzumabu. [21–24] Natalizumab i fingolimod zalecane są jako leki I linii u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią SM lub jako II linia leczenia w razie niepowodzenia terapii interferonami i/lub octanem glatirameru. [4] Pierwszy z nich jest monoklonalnym przeciwciałem przeciwko podjednostce $\alpha 4$ integryny, natomiast drugi to modulator receptora dla sfingozyno-1-fosfatazy, wpływający na zmniejszenie ilości krążących limfocytów poprzez ich sekwestrację w tkance limfatycznej, zaliczany do selektywnych leków immunosupresyjnych. [25, 26]

Leki immunosupresyjne, stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, jak mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, stosowane są tylko w szczególnych sytuacjach w leczeniu stwardnienia rozsianego, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego. [4, 15, 27]

Obecnie stosowane strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszanie częstości rzutów SM oraz na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, a w konsekwencji spowolnienie rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności. Leki immunomodulujące pozwalają na spowolnienie i złagodzenie przebiegu choroby. Dodatkową trudnością w leczeniu SM w przypadku stosowania leków immunomodulujących jest możliwość tworzenia w organizmie pacjenta przeciwciał neutralizujących stosowane leki, a przez to osłabiających odpowiedź. [28, 29]

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe stosowane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni, leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa). Ponadto w wybranych przypadkach bywa stosowane leczenie inwazyjne, polegające na dokanałowym podaniu leków, przecięciu korzeni przednich rdzenia kręgowego oraz chemicznej neurolizie nerwów obwodowych. W przypadkach ataksji próbuje się stosować gabapentynę. W leczeniu bólu stosowane są leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjne (imipramina) oraz zwiotczające mięśnie (baklofen), natomiast w przypadku zaburzeń czynności fizjologicznych, seksualnych i zaburzeń psychicznych terapia zależna jest od rodzaju dolegliwości. [4, 16]

Poza metodami farmakologicznymi niezwykle istotną rolę w leczeniu SM odgrywa specjalistyczna, kompleksowa i systematycznie prowadzona rehabilitacja. Pozwala ona na zmniejszenie niekorzystnych efektów choroby, poprawę funkcjonowania pacjenta i poprawę parametrów wydolności, a tym samym lepszy ostateczny wynik prowadzonego leczenia i dłuższe utrzymanie przez pacjenta sprawności. [4, 16]

2.7. Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów

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

EDSS stosowana jest w ocenie niepełnosprawności zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Jest to 10-punktowa skala samooceny, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej. Wartości pośrednie oznaczają: 0–5,5 – chory chodzi samodzielnie, 6,0–6,5 –

chory chodzi podpierając się z jednej lub z obu stron, $\geq 7,0$ – chory porusza się na wózku inwalidzkim lub nie opuszcza łóżka. [4, 30]

Drugą, coraz częściej wykorzystywaną, jest 3-stopniowa skala MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*). Obejmuje ona ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych. [20, 31]

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

Skala MSQoL-54 (*Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument*) jest skalą specyficzną dla SM, powstałą na bazie kwestionariusza SF-36 poprzez dodanie kolejnych 18 pytań związanych bezpośrednio z SM. Przedmiotem oceny są: wpływ choroby na życie, ból, energia, funkcje poznawcze i seksualne, jak również ogólna satysfakcja z jakości życia i sytuacji socjalnej. Jako jedyna jest chroniona prawami autorskimi, a jej użycie wymaga każdorazowej zgody autorów. [32]

Inną, specyficzną dla SM i często stosowaną skalą jest opracowany w 1996 roku Kwestionariusz Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*, FAMS). Obecnie stosowany jest w wersji składającej się z 44 pytań, obejmujących 6 elementów: mobilność, objawy, dobrostan emocjonalny/depresja, poziom satysfakcji, aktywność umysłowa, zmęczenie, dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. Stopień zadowolenia oceniany jest w 5-punktowej skali od „wcale” do „bardzo mocno”, co z kolei odpowiada punktacji od 0 do 4 za każde pytanie. Wyższy wynik świadczy o większym, niekorzystnym wpływie choroby na jakość życia. [32]

Opublikowana w 2001 roku skala *Multiple Sclerosis Impact Scale 29* (MSIS-29) i jej polska wersja, znana jako Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych, obejmuje zarówno ocenę stanu fizycznego (MSIS-29 *physical*), jak i psychicznego (MSIS-29 *psychological*). Składa się z 29 pytań, z których 20 pierwszych dotyczy stanu fizycznego, a 9 następnych oceny stanu psychicznego. Wynik uzyskiwany w tej skali mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik świadczy o gorszej jakości życia. [33, 34] Skala ta cechuje się większą niezawodnością i trafnością u pacjentów z SM niż skale FAMS i SF-36. [34]

Kwestionariusz SF-36 (*Medical Outcome Study Short Form 36*, MOS – SF-36) jest standardowym narzędziem do oceny jakości życia w chorobach przewlekłych. Pozwala na całościową samoocenę stanu zdrowia. Składa się z 8 głównych domen, w których ocenie poddaje się następujące aspekty:

funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Punktacja w każdej domenie mieści się w zakresie 0–100 pkt., z wyższym wynikiem wskazującym na lepszą jakość życia pacjenta. Wyniki z poszczególnych domen grupuje się w dwa główne komponenty: ogólne funkcjonowanie fizyczne (PCS) oraz ogólne funkcjonowanie psychiczne (MCS). [35]

Skala Ciężkości Zmęczenia (*Fatigue Severity Scale*, FSS) obejmuje 9 elementów ocenianych w 7-stopniowej skali, a wynik jest średnią arytmetyczną punktacji poszczególnych odpowiedzi. Im wynik wyższy, tym większy wpływ zmęczenia na stan ogólny. W przypadku chorych z SM stosowanie niezmodyfikowanej, 9-punktowej skali FSS jest niezalecane – postuluje się stosowanie jej 5-punktowej wersji. [36]

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów

3.1. Natalizumab (Tysabri®)

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA23). [25]

Mechanizm działania: natalizumab jest monoklonalnym, rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem IgG4k skierowanym przeciwko podjednostce integryn $\alpha 4$: $\alpha 4\beta 1$ oraz $\alpha 4\beta 7$. Wiązanie natalizumabu z podjednostką $\alpha 4$ powoduje zablokowanie molekuł adhezyjnych obecnych na powierzchni leukocytów (z wyjątkiem neutrofilii) i tym samym wstrzymanie interakcji pomiędzy cząstkami VCAM-a a osteopontyną i fibronektyną. Wynikiem tej kaskady zdarzeń jest zahamowanie migracji pobudzonych leukocytów przez śródbłonek naczyniowy do tkanek, co w przypadku SM jest równoznaczne z ograniczeniem migracji aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Konsekwencją jest ograniczenie procesów zapalnych w tkance, ograniczenie rekrutacji nowych leukocytów i spowolnienie przebiegu procesu chorobowego. [25]

Wskazania do stosowania: natalizumab (Tysabri®) wskazany jest do stosowania w monoterapii w celu modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować, jako pacjenta z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tymi w poprzednim roku. [25]
- dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim, niedawnym badaniem MRI. [25]

W Stanach Zjednoczonych Ameryki natalizumab jest zarejestrowany również do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. [37]

Dawkowanie i schemat leczenia: natalizumab dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji. Dawka jednorazowa, podawana w formie około 1-godzinnych infuzji dożylnych wynosi 300 mg. Infuzje powtarza się co 4 tygodnie. Leczenie natalizumabem należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim odstępem do MRI. [25]

Kontynuację terapii powyżej 2 lat można rozważyć w przypadku dokonania ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Nie zaleca się stosowania natalizumabu u pacjentów powyżej 65 r. ż. z powodu braku danych odnośnie tej populacji. [25]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu, PML, zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym w wyniku upośledzenia odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną wcześniejszą terapią), leczenie skojarzone z interferonem beta lub octanem glatirameru, potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry), wiek poniżej 18 r. ż. [25]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6). [25]

Tabela 6.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania natalizumabu [25]

Częstość	Działania niepożądane
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	ból i zawroty głowy, wymioty, nudności, bóle stawów, zakażenie dróg moczowych, dreszcze, gorączka, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, pokrzywka
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	nadwrażliwość, PML

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Stosowanie produktu Tysabri wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego wirusem JC, prowadzącego do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu pacjenta. Pacjentów stosujących natalizumab należy stale monitorować pod kątem możliwych objawów PML. W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia produktem Tysabri pomocne jest badanie (test ELISA) na obecność przeciwciał anty-JCV, które może dostarczyć wspierających informacji. Przed rozpoczęciem leczenia wymagane jest niedawne (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, które będzie służyło jako obraz odniesienia. Powtórzenie badania w celu aktualizacji wyników, zalecane jest co roku. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie natalizumabu do czasu wykluczenia PML. Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie produktu leczniczego Tysabri należy przerwać na stałe. [25]

Po odstawieniu lub usunięciu produktu Tysabri z ustroju (np. przez wymianę osocza), u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych produktem Tysabri występuje zespół IRIS (zapalny zespół

rekonstytucji immunologicznej). Uważa się, że jest on wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może skutkować poważnymi powikłaniami neurologicznymi oraz zgonem. Z tego powodu, konieczna jest obserwacja zespołu IRIS, który wystąpił w ciągu kilku dni do kilku tygodni po wymianie osocza u pacjentów z PML leczonych natalizumabem oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML. [25]

W przypadku podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie natalizumabu do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia. Gdy dojdzie do rozwoju zakażenia oportunistycznego, terapię preparatem Tysabri musi zostać przerwana na stałe. [25]

Reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie reakcje systemowe występowały zwykle w trakcie infuzji lub do 1 godziny po jej zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu działaniu produktu Tysabri po początkowym krótkotrwałym podawaniu (1 lub 2 infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (3 miesiące lub więcej). Reakcje nadwrażliwości mogą jednak wystąpić podczas każdej infuzji, dlatego należy obserwować pacjentów w trakcie infuzji i 1 godz. po jej zakończeniu, a gdy zaobserwuje się niepokojące objawy podmiotowe lub przedmiotowe należy przerwać podawanie produktu Tysabri i rozpocząć odpowiednie leczenie. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości, leczenie produktem Tysabri musi zostać przerwane na stałe. [25]

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane z infuzją produktu mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji, należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po 6 tygodniach, leczenie należy przerwać ze względu na znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Tysabri i zwiększoną częstość występowania reakcji nadwrażliwości. [25]

Pacjentów należy także odpowiednio monitorować pod względem zaburzenia czynności wątroby i poinstruować o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania produktu Tysabri. [25]

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że lek ten utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. Zatem należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. [25]

Stosowanie produktu Tysabri w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi jest przeciwwskazane. [25]

Status rejestracyjny: Tysabri został po raz pierwszy wprowadzony na rynek na terenie USA w 2004 roku, jednak ze względu na stwierdzone 2 zgony w trakcie terapii, obrót Tysabri został wstrzymany w

lutym 2005 roku. [38] Natalizumab ponownie dopuszczono do obrotu 5 czerwca 2006 roku, przy ograniczonych wskazaniach i restrykcjach w dystrybucji – może być stosowany wyłącznie w ramach programu minimalizacji ryzyka powikłań TOUCH Prescribing Program. [39]. Na terenie Unii Europejskiej natalizumab został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Biogen Idec Ltd. przez Komisję Europejską dnia 27 czerwca 2006. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwca 2011. [25]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy Tysabri jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. [40]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Tysabri (Biogen Idec Ltd.). [41]

3.2. Fingolimod (Gilenya®)

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA27). [26]

Mechanizm działania: Fingolimod to modulator receptora fosforanu sfingozyny 1, podawany w postaci proleku. Kinaza sfingozynowa metabolizuje go do jego czynnego metabolitu – fosforanu fingolimodu, który ma zdolność przenikania przez barierę krew-mózg. Działając jako czynnościowy antagonist receptorów fosforanu sfingozyny 1 na limfocytach, fingolimod w postaci aktywnej blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją. W jej wyniku zmniejsza się ilość chorobotwórczych limfocytów przenikających do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia *in vitro* wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcję z receptorami fosforanu sfingozyny 1 na komórkach nerwowych. [26]

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

- pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia minimum jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem;

- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. [26]

Schemat i dawkowanie: zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. [26]

Leczenie fingolimodem należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. [26]

Przeciwwskazania: zespół niedoboru odporności, zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (w tym pacjenci z upośledzoną odpornością), ciężkie zakażenia aktywne i przewlekłe, rozpoznane czynne choroby nowotworowe (z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry), ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) oraz nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [26]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7). [26]

Tabela 7.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania fingolimodu [26]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	grypa, zapalenie zatok, ból głowy, kaszel, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT, GGT, AST)
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, migrena, nieostre widzenie, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi.
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	zapalenie płuc, obniżenie nastroju, obrzęk płamki,

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Wszystkich pacjentów należy obserwować przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z codziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradyarytmią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Ze względu na ryzyko wystąpienie ciężkich zaburzeń rytmu serca produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej

bradykardii bądź nawracających omdleń lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc >470 msec (kobiety) lub >450 msec (mężczyźni) [26]

Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$, powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych. Natomiast rozpoczęcie leczenia fingolimodem należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi VZV (ang. *varicella zoster virus*) zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya. [26]

U pacjentów leczonych Gilenya w razie wystąpienia objawów zakażenia należy stosować zarówno skuteczne metody diagnozowania jak i odpowiednie strategie terapeutyczne. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy rozważyć wstrzymanie leczenia, a przed jego wznowieniem należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią. [26]

Stosowanie fingolimodu może również powodować zmiany w poziomie enzymów wątrobowych. [26]

Z uwagi na obserwowane przypadki występowania obrzęku plamki żółtej zaleca się, aby ciągu 3–4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wykonać badanie okulistyczne. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie plamki. [26]

U pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu, z powodu zależnego od dawki zmniejszenia pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej oraz zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. [26]

W trakcie terapii fingolimodem zgłaszano także rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). W przypadku podejrzenia PRES, terapię Gilenya również należy przerwać. [26]

Należy zachować szczególną ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem z silnymi lekami indukcyjnymi CYP450. [26]

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby fingolimod został usunięty z organizmu. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia fingolimodem może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności. [26]

Status rejestracyjny: fingolimod został zarejestrowany przez FDA 21 września 2010 roku. [42] W Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited przez Komisję Europejską dnia 17 marca 2011 roku. [26]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy Gilenya jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. [40]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Gilenya (Novartis Europharm Ltd.). [41]

3.3. Interferony beta

3.3.1. Interferony beta 1a (Avonex®, Rebif®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB07). [43, 44]

Mechanizm działania: działanie interferonu beta 1a oparte jest na interakcji z receptorami powierzchniowymi komórek układu odpornościowego, uruchamiających kaskadę wewnątrzkomórkowych reakcji prowadzących do ekspresji na powierzchni komórki receptorów MHC klasy I, białka Mx, syntetazy 2'/5'-oligoadenylowej, beta-2-mikroglobuliny i neopteryny. Efekt ten utrzymuje się przez okres 4–7 dni po podaniu pojedynczej dawki leku. [44] Zgodnie z ChPL dla preparatu Rebif, jego dokładny mechanizm działania w SM jest nadal badany. [43]

Wskazania do stosowania:

Produkt Avonex jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; Avonex spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów;
- pacjentów, 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. [44]

Produkt AVONEX należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SM. [44]

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu

- postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat.
- Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów. [43]

Dawkowanie i schemat leczenia:

- Preparat Avonex stosuje się w dawce 30 µg raz w tygodniu w postaci iniekcji domięśniowych, za każdym razem zmieniając miejsce wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia objawów grypopodobnych, leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. [44]
- Preparat Rebif podaje się w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, mniejsze dawki (22 µg) zalecane są pacjentom, którzy nie tolerują większej dawki; w celu zmniejszenia ryzyka występowania działań niepożądanych leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać je stopniowo do dawki docelowej. [43]

Leczenie interferonami beta 1a należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. [43, 44]

Ze względu na brak badań obu preparatów nie należy stosować preparatu Avonex u dzieci poniżej 12. roku życia, a Rebif u dzieci poniżej 2 roku życia. Ponadto zaleca się podanie przeciwwgorączkowego leku przeciwbólowego 24 godziny przed i po podaniem interferonu beta 1a. [43, 44]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu (w tym naturalny lub rekombinowany interferon beta), ciężkie zaburzenia depresyjne i/lub myśli samobójcze, ciąża. [43, 44]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8). [43, 44]

Tabela 8.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania interferonów beta 1a [43, 44]

Częstość	Działania niepożądane	
	Avonex® ^a	Rebif®
Bardzo często (≥1/10)	objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się, ból głowy	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz
Często (≥1/100 do <1/10)	spastyczność mięśni, niedoczulica, wyciek wodnisty z nosa, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia, kurcz mięśni, bóle mięśni, bóle stawów, ból karku, kończyn, pleców, sztywność mięśniowo-szkieletowa, brak łaknienia, sztywność mięśni, nagle zaczerwienienie, ból, rumień lub siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się, depresja, bezsenność, zmniejszenie liczby limfocytów, depresja, bezsenność, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	depresja, bezsenność, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie, bóle mięśni i stawów, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, dreszcze, zmęczenie, znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	zmniejszenie liczby płytek krwi, łysienie, uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia, krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy	zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy, zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczką, drgawki, zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki, incydenty zakrzepowo-zatorowe, duszność,

Częstość	Działania niepożądane	
	Avonex® ^a	Rebif®
		pokrzywka, martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia, zwiększona potliwość,

a) Częstość występowania działań niepożądanych w przypadku produktu leczniczego Avonex jest wyrażona w pacjentolatach

Status rejestracyjny: Interferon beta 1a pod nazwą Avonex został zarejestrowany przez FDA 17 maja 1996 roku, a pod nazwą Rebif 7 marca 2002 roku. [45, 46] Na terenie Unii Europejskiej Rebif został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Serono Europe Limited 4 maja 1998 r. Pozwolenie zostało ostatnio przedłużone 4 maja 2008 r. [43] Produkt leczniczy Avonex został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Biogen Idec Limited 13 marca 1997 roku. Pozwolenie zostało ostatnio przedłużone 13 marca 2007 r. [44]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie interferony beta są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego. [40]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Avonex (Biogen Idec Ltd.), Rebif (Merck Serono Europe Ltd.). [41]

3.3.2. Interferon beta 1b (Betaferon®; Extavia®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB08). [47, 48]

Mechanizm działania: Podobnie jak w poprzednich przypadkach, mechanizm działania interferonu beta 1b w SM nie został dokładnie wyjaśniony. Na drodze oddziaływań z receptorami powierzchniowymi komórek układu immunologicznego powoduje on ekspresję odpowiednich genów uczestniczących w produkcji mediatorów odpowiedzi na leczenie, a więc markerów odpowiedzi biologicznej. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. [47, 48]

Wskazania do stosowania: Interferon beta 1b (Betaferon; Extavia) jest wskazany u pacjentów z:

- ustępująco-nawracającą postacią SM, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby,
- pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnienia leczenie poprzez dożylną podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego,
- wtórnie postępującą postacią SM w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. [47, 48]

Na terenie USA dostępny jest preparat zawierający interferon beta-1b (Betaseron), który został jedynie zarejestrowany w terapii RRSM. [49]

Schemat i dawkowanie: u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r. ż. dawka docelowa wynosi 250 µg (0,25 mg). Lek stosuje się podskórnie, co drugi dzień. Zaleca się rozpoczęcie stosowania leku od mniejszych dawek 62,5 µg, a następnie stopniowe ich zwiększanie do 250 µg. Nie należy stosować leku u dzieci poniżej 12 roku życia ze względu na brak formalnych badań klinicznych. Ponadto leczenie interferonami beta 1b należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. [47, 48]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzka albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężka depresja i/lub myśli samobójcze, niewyrównana choroba wątroby, ciąża. [47, 48]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9). [47, 48]

Tabela 9.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania interferonu beta 1b [47, 48]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	bóle stawów
Często (≥1/100 do <1/10)	Niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie, krwotok miesięczkowy,
Niezbędnie często (≥1/1000 do <1/100)	Małopłytkowość, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, próby samobójcze, niestabilność emocjonalna, drgawki, zwiększenie aktywności gamma glutamilo-transferazy, zapalenie wątroby, zmiany zabarwienia skóry, zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych

Status rejestracyjny: Interferon beta 1b pod nazwą Betaseron został zarejestrowany przez FDA 23 lipca 1993 roku, a pod nazwą Extavia 14 sierpnia 2009 roku. [50, 51] Produkt leczniczy Betaferon został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bayer Pharma AG 30 listopada 1995 roku. Pozwolenie zostało przedłużone 31 stycznia 2006 r. [47] Produkt leczniczy Extavia został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited 20 maja 2008 roku. Pozwolenie zostało przedłużone 20 maja 2013 roku. [48]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie interferony beta są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego. [40]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Betaferon (Bayer Pharma AG), Extavia (Novartis Europharm Ltd.). [41]

3.4. Octan glatirameru (Copaxone®)

Grupa farmakoterapeutyczna: inne cytokiny i produkty immunomodulujące (kod ATC: L03AX13). [52]

Mechanizm działania: mechanizm działania octanu glatirameru u pacjentów z SM nie został do końca poznany. Uważa się, że działa on poprzez modyfikację procesów odpowiedzi immunologicznej uznawanych za odpowiedzialne za rozwój choroby. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz metodami *in vitro* wynika, że po podaniu octanu glatirameru specyficzne przeciw niemu limfocyty T ulegają aktywacji na obwodzie. Ze względu na opisywane własności istnieje obawa, że lek ten może wpływać na naturalne reakcje obronne organizmu. [52]

Wskazania do stosowania: Produkt Copaxone jest wskazany:

- do zmniejszania częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Produkt Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą;
- w leczeniu pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczani do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia jawnej postaci SM. [52]

Schemat i dawkowanie: u osób dorosłych zaleca się podawanie octanu glatirameru dawce 20 mg raz na dobę Produkt leczniczy Copaxone jest podawany podskórnie i wykonywany samodzielnie przez przeszkolonego uprzednio pacjenta. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia (brzuch, ramiona, biodra lub uda). Decyzje o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie. [52]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol; ciąża. [52]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10). [52]

Tabela 10.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania octanu glatirameru [52]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Zakażenie, grypa, niepokój, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń, duszność, nudności, wysypka, ból stawów, ból pleców, astenia, ból w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból
Często (>1/100, <1/10)	Zapalenie oskrzeli, żołądka i jelit, opryszczka <i>H. Simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień około zębowy, kandydoza pochwy, łagodny nowotwór skóry, nowotwór, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, nadwrażliwość, anoreksja, zwiększenie masy ciała, nerwowość, zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie, podwójne widzenie, zaburzenia oczu, ucha, kołatanie serca, częstoskurcz, kaszel, sezonowy nieżyt nosa, zaburzenia odbytu, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przelknięciem, nietrzymanie kału, wymioty, nieprawidłowe testy

Częstość	Działania niepożądane
	czynnościowe wątroby, wylewy podskórne, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry, pokrzywka, ból szyi, nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu, dreszcze, obrzęk twarzy, atrofia w miejscu wstrzyknięcia, reakcje miejscowe, obrzęk obwodowy, obrzęk, gorączka
Niezbyt często (>1000, <1/100)	Ropień, zapalenie tkanki łącznej, czyraczność, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek, rak skóry, leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, trombocytopenia, nieprawidłowy obraz limfocytów, powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy, nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hiperlipidemia, zwiększone stężenie sodu we krwi, zmniejszenie stężenie ferrytyny w surowicy krwi, dziwaczne sny, stany splątania, euforia, omamy, wrogość, reakcje maniakalne, zaburzenia osobowości, próby samobójcze, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia czynności, ruchowej, drgawki, kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, blokada nerwowomięśniowa, oczopląs, porażenie, porażenie nerwu kości strzałkowej, osłupienie, zaniki widzenia, zaćma, uszkodzenie rogówki, uczucie suchego oka, krwawienie z gałki ocznej, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia, skurcze przedwczesne serca, bradykardia zatokowa, tachykardia napadowa, żyłaki, bezdech, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani, zaburzenia płuca, uczucie dławienia, zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie się zwracaniem treści żołądkowej, wrzód przełyku, zapalenie ożębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu ślinowego, kamica żółciowa, powiększenie wątroby, obrzęk naczyńworuchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skóry, zapalenie stawów, zapalenie kaletki stawowej, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów, krwimocz, kamica nerkowa, zaburzenie dróg moczowych, nieprawidłowość moczu, poronienie, obrzęk piersi, zaburzenia erekcji, opadanie narządów miednicy, bolesny przedłużony wzwód prącia, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zaburzenie jąder, krwotok z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy, torbiel objawy tzw. „dnia następnego”, hipotermia, natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu, zapalenie martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błony śluzowej, zespół poszczepienny

Status rejestracyjny: Octan glatirameru, pod nazwą Copaxone, został zarejestrowany przez FDA 20 grudnia 1996 roku. [53] Produkt leczniczy Copaxone został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Teva Pharmaceuticals Limited 12 grudnia 2006 roku. [52]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie octan glatirameru jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego. [40]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Copaxone (Teva Pharmaceuticals Ltd.). [41]

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

4.2.1. Pacjenci z RRSM oraz obecnością przeciwciał anty-JCV

4.2.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Populację docelową stanowią **dorosli** pacjenci z **RRSM** o wysokiej aktywności z obecnością przeciwciał anty-JCV (JCV+), w tym podgrupa:

- **RES**: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM,
- **SOT**: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh I linii (IFNB, GA).

Ze względu na niewielką liczbę dowodów naukowych dotyczących skuteczności natalizumabu w populacji pacjentów z RRSM o wysokiej aktywności z obecnością przeciwciał anty-JCV do analizy

klinicznej włączano badania dotyczące pacjentów z RRMS, niezależnie od obecności / braku przeciwciał anti-JCV.

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

Interwencja

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

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

Komparatory

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

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących NAT względem komparatorów. Ponadto, ze względu na planowane porównania pośrednie, poszukiwano również badań, w których porównano wymienione komparatory z placebo lub między sobą. Zgodnie z brzmieniem aktualnego PrL porównanie NAT z IFNB oraz GA powinno dotyczyć I linii leczenia pacjentów RES, natomiast porównanie z FNG powinno dotyczyć II linii leczenia (populacja SOT). Wyniki wstępnej analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach APD wskazały, że dane pozwalające na takie porównania są ograniczone, dlatego do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie badania porównujące oceniane leki względem placebo lub między sobą, bez względu na stopień aktywności choroby, przy czym dla IFNB i GA uwzględniano wyłącznie badania w populacji pacjentów

nieleczonych LMPCh (I linia), natomiast w przypadku FNG wszystkie prace bez względu na stopień aktywności choroby i linię leczenia. Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w APD (odrębny dokument). [55]

W analizie klinicznej wyniki dla poszczególnych preparatów IFNB przedstawione zostaną w sposób zbiorczy. Podejście takie nie stanowi ograniczenia nieniejszej analizy, gdyż wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych [56, 57], jak i opinie ekspertów klinicznych [58–61] wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo różnych preparatów interferonu beta. Ponadto, podejście takie jest zgodne z zaleceniami praktyki klinicznej oraz zapisami programu lekowego, które traktują różne preparaty interferonu beta równorzędnie. [21, 40, 62, 63]

Punkty końcowe

- **Aktywność** kliniczna i/lub radiologiczna **SM**,
- **Rzuty SM** oceniane w odniesieniu do:
 - rocznego wskaźnika rzutów SM (ARR),
 - odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM w okresie 12 oraz 24 mies.,
 - odsetka pacjentów z rzutami SM, w tym poważnymi, ciężkimi, wymagającymi podania sterydów,
- **Przebieg choroby** wg EDSS oceniany w odniesieniu do:
 - progresji niesprawności, w tym również utrwalonej,
 - poprawy stopnia niesprawności, w tym również utrwalonej,
 - średniej zmiany wyniku EDSS,
- **Zmiany w obrazie MRI**, oceniane w odniesieniu do zmian demielinizacyjnych:
 - widocznych po wzmocnieniu gadolinem,
 - widocznych w obrazach T2-zależnych,
 - widocznych w obrazach T1-zależnych,
- **Jakość życia** oceniana za pomocą dowolnej skali/kwestionariusza,
- **Utrata z badania** (ogółem, z powodu AEs),
- **Bezpieczeństwo** (AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii, SAEs, szczególne bezpieczeństwo).

Punkty końcowe analizowane w ramach porównania pośredniego metodą MTC:

- roczny wskaźnik rzutów SM (ARR),
- odsetek pacjentów wolnych od rzutów SM w okresie 12 oraz 24 mies.,
- odsetek pacjentów z: 1, 2, lub ≥ 3 rzutami SM,
- utrwalona progresja niesprawności,
- średnia zmiana wyniku EDSS,
- utrata z badania ogółem
- utrata z badania z powodu AEs,
- AEs prowadzące do przerwania terapii,

- AEs ogółem,
- SAEs.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

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

Pozostałe kryteria włączenia

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

4.2.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- dotyczące pacjentów z innymi niż rzutowo-remisyjna postaciami stwardnienia rozsianego (pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą lub postępującą z nakładającymi się rzutami),
- oceniające IFNB lub GA w II linii leczenia lub w populacji mieszanej (I lub II linia),
- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub raportów z badań klinicznych,
- porównujące oceniane interwencje z opcjami innymi niż wybrane komparatory oraz niespełniające kryteriów włączenia na potrzeby MTC (tzn. nie nadające się do stworzenia sieci połączeń),
- w których nie raportowano wyników po okresie 12 mies. (w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów) lub 24 mies. (dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w MTC),
- porównujące różne rodzaje IFNB między sobą,
- opracowania wtórne danych pierwotnych z badań RCT.

4.2.2. Wydłużenie okresu leczenia natalizumabem powyżej 5 lat

4.2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

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

- **RES**: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM,
- **SOT**: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh I rzutu (IFNB, GA).

Z uwagi na ograniczoną jakość i ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność natalizumabu stosowanego przez okres ≥ 5 lat w populacjach zgodnych ze wskazaniami

rejestracyjnymi, do analizy włączano wszystkie badania dotyczące pacjentów z RRSM, bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia (populacja ogólna).

Interwencja

- Natalizumab (**NAT**) w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym: 300 mg w infuzji dożyłnej raz na 4 tygodnie stosowany przez okres ≥ 5 lat

Komparatory

- W populacji RES (I linia):
 - placebo (odpowiadające BSC),
- W populacji SOT (II linia):
 - placebo (odpowiadające BSC),
 - fingolimod (FNG): 0,5 mg doustnie raz na dobę.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w APD (odrębny dokument). [55]

Punkty końcowe

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

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,

- badania będące przedłużeniem faz RCT, w których okres leczenia wynosił co najmniej 5 lat (opublikowane także w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych); w przypadku braku takich danych do analizy włączano również badania obserwacyjne.

4.2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- dotyczące pacjentów z innymi niż rzutowo-remisyjna postaciami stwardnienia rozsianego (pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą lub postępującą z nakładającymi się rzutami),
- opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych lub raportów z badań klinicznych, chyba że zawierały dodatkowe informacje do randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy (w tym również wyniki przedłużenia RCT).

4.2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.2.4. Strategia wyszukiwania

Identyfikacji doniesień naukowych dokonano dwuetapowo. W pierwszym etapie korzystano z dostępnego przeglądu systematycznego z 2012 r. dotyczącego zastosowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRMS. [64] Korzystając z referencji, zidentyfikowano badania pierwotne, które następnie kwalifikowano do niniejszej analizy zgodnie z kryteriami włączenia opisanymi w Rozdz. 4.2. W ramach wspomnianego przeglądu systematycznego przeszukaniem baz informacji medycznej objęto okres do lipca 2012 r. W związku z tym, w etapie drugim przeprowadzono dodatkowy, uzupełniający przegląd elektronicznych źródeł informacji medycznej z zawężeniem wyszukiwania do pozycji opublikowanych i/lub dodanych do odpowiednich baz po 1 maja 2012 r. o ile było to możliwe ze względów technicznych (np. PubMed, EMBASE). Część wyszukiwarek umożliwia wyłącznie zawężenie do pełnego roku (Cochrane Library), dlatego w takich sytuacjach wyszukiwaniem objęto okres od stycznia 2012 roku. Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej populacji, interwencji i komparatorowi, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując kompletną strategię wyszukiwania.

Wyszukiwania nie zawężano do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa

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

4.2.5. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [65]

W celu identyfikacji doniesień naukowych przeprowadzono przegląd następujących źródeł informacji medycznej celem odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Biomed Central (przez PubMed),
- strony towarzystw naukowych (EMSP, ECTRIMS, EFNS, NMSS, AAN),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony producentów leków (Biogen Idec Inc., Merck Serono Europe Ltd., Bayer Pharma AG, Teva Pharmaceuticals Ltd., Novartis Europharm Ltd.),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 12 maja 2015 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego, Rozdz. 1). W dniu 24 września dokonano aktualizacyjnego przeszukania baz informacji medycznej.

4.2.6. Selekcja badań klinicznych

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

4.2.7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

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

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji. [66]

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

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [67] Na podstawie domen ocenianych w formularzu, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel, kryteria włączenia i wykluczenia, definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie na jej podstawie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych przedstawiono w Aneksie.

Każde badanie randomizowane scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, liczba rzutów w ostatnim roku, wynik w skali EDSS, ilość zmian widocznych po wzmocnieniu Gd, wcześniejsze LMPCh, odsetek pacjentów JCV (+)),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (rzuty SM, przebieg SM, tj. poprawa lub pogorszenie wg EDSS, zmiany widoczne w obrazie MRI, punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa),

- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

4.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało trzech analityków (EO, MMi, MWa) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczonego w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego). Poprawność ekstrakcji została wykonana przez jednego analityka (MM). Kontrola obliczeń została wykonana przez jednego z dwóch analityków (MM lub DR w przypadku analizy metodą MTC).

4.4. Analiza statystyczna wyników

4.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

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

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

4.5.1. Porównanie bezpośrednie

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

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

4.5.2. Porównanie pośrednie

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

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

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

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

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC, (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Model DIC opiera się na pojęciu entropii, w efekcie oferując miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Mając zestaw danych,

możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich. Niemniej, w sytuacji, kiedy mniejsza wartość DIC wskazywała na model, którego wyniki były sprzeczne z wynikami porównania bezpośredniego (oraz wartość DIC dla modelu stałego i losowego nie różniła się o więcej niż 5), wybierano model przeciwny. Nie wskazano jednoznacznie na wartość różnicy, która byłaby ważna przy wyborze modelu. Przyjmuje się jednak, że różnica pomiędzy wartością DIC dla modelu stałego i losowego >10 wyklucza model o wyższej wartości DIC, natomiast różnica w zakresie 5–10 jest uznawana za istotną. [68]

W analizie zastosowano algorytmy MTC zaproponowane przez Adesa, Weltona i Lu i zaimplementowano do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayerowskich. [69] Wartości OR dla ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich OR i ich 95-procentowych przedziałów wiarygodności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki wylosowanej z rozkładu *a posteriori*. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Ponadto w populacji pacjentów leczonych NAT przez okres >5 lat z uwagi na heterogeniczność badań włączonych do analizy porównanie pośrednie przeprowadzono w sposób opisowy, poprzez tabelaryczne zestawienie wyników dla NAT i FNG.

4.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro. [70]

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Na podstawie przeglądu systematycznego z 2012 r. dotyczącego zastosowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRMS [64] zidentyfikowano 12 badań klinicznych (75 publikacji), spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Ponadto, w wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków uzyskano łącznie 8432 pozycje bibliograficzne, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 319 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 badań oraz publikacje dodatkowe do zidentyfikowanych wcześniej badań, łącznie 31 publikacji.

W wyniku wykonanego kontrolnie aktualizacyjnego przeszukania baz informacji medycznej (24 września 2015 r.) zidentyfikowano 37 publikacji, które zakwalifikowano do analizy w oparciu o pełne teksty. Do analizy klinicznej zakwalifikowano 4 pozycje bibliograficzne, do włączonych wcześniej badań. Zestawienie pozycji wykluczonych w toku doszukania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16).

Podsumowując, do niniejszej analizy klinicznej włączono ogółem **17** badań (107 pozycji bibliograficznych).

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

- **Populacja pacjentów z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV:**
 - NAT vs PLC: **2** badania RCT (jedno w monoterapii, drugie w terapii dodanej do IFNB),
 - FNG: **3** badania RCT (dwa dla porównania FNG vs PLC, jedno dla porównania FNG vs IFNB),
 - IFNB vs PLC: **3** badań RCT,
 - IFNB vs GA: **3** badania RCT,
 - GA vs PLC: **2** badania RCT.
- **Wydłużenie okresu leczenia NAT powyżej 5 lat:**
 - **NAT:** **3** badania nRCT,
 - **FNG:** **1** badanie stanowiące kontynuację badania RCT.

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

części analizy. [71] Charakterystykę oraz wyniki badania GLANCE zamieszczono w Aneksie (Rodz. 3).

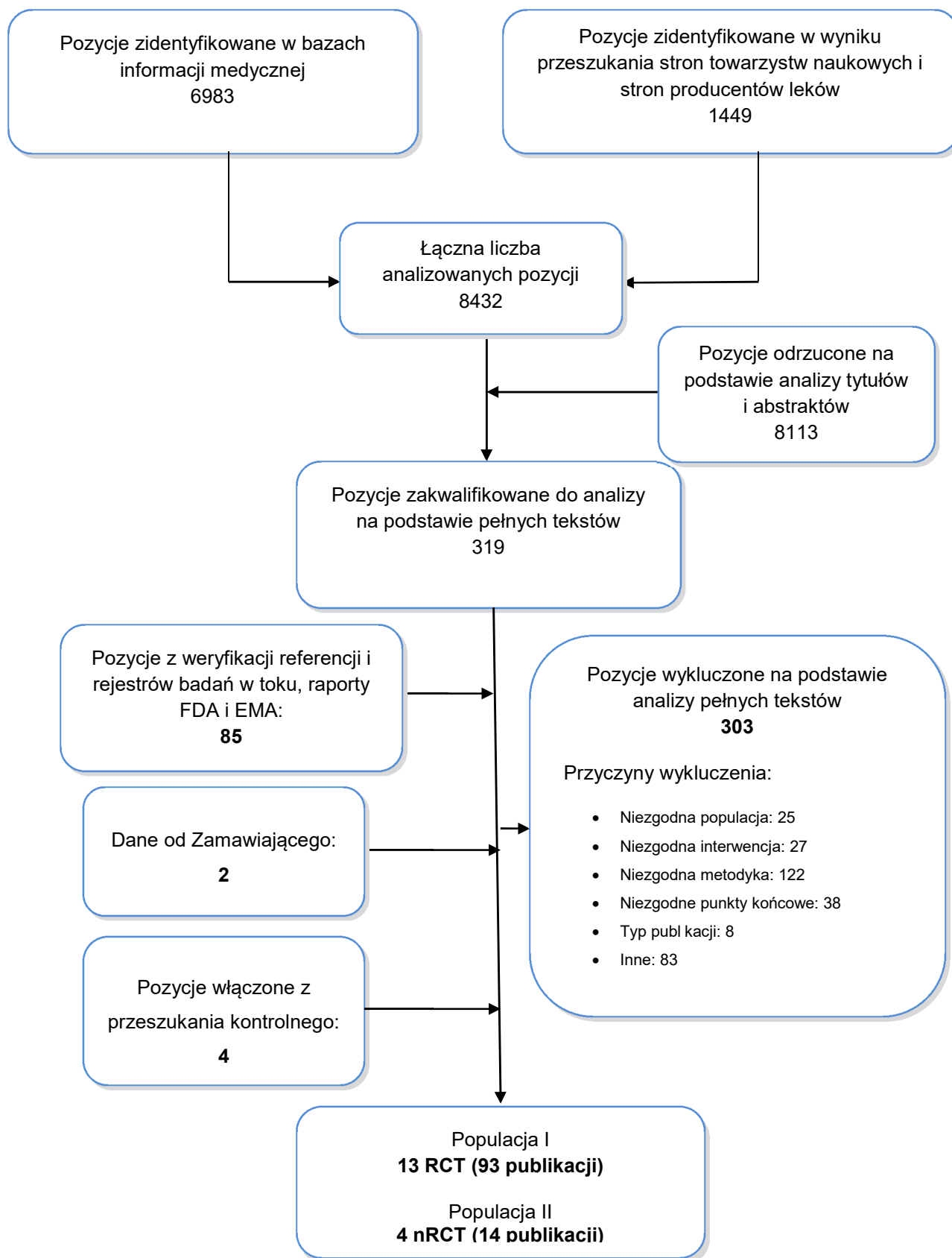
Wszystkie badania RCT zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdziale 4.2.7. Proces selekcji publikacji prezentuje diagram PRISMA (Rysunek 2). Zestawienie włączonych badań przedstawia Tabela 11.

Tabela 11.
Zestawienie badań i publikacji włączonych do analizy klinicznej

Interwencja / porównanie	Badanie	Liczba publikacji	Ref.	Metodyka
Pacjenci z RRSM i obecnością przeciwciał JCV^a				
NAT vs PLC	AFFIRM	23	[72–94]	RCT
	SENTINEL	8	[87, 88, 90, 92–96]	RCT
IFNB vs PLC	IFNB MS	6	[97–102]	RCT
	MSCRG	8	[103–110]	RCT
	PRISMS	10	[111–120]	RCT
GA vs PLC	Bornstein 1987	2	[121, 122]	RCT
	Johnson 1995	3	[123–125]	RCT
IFNB vs GA	BEYOND	4	[126–129]	RCT
	Calabrese 2012	2	[130, 131]	RCT
	REGARD	1	[132]	RCT
FNG vs PLC	FREEDOMS	17	[133–149]	RCT
	FREEDOMS II	7	[133, 134, 150–154]	RCT
FNG vs IFNB	TRANSFORMS	13	[139, 146, 147, 155–164]	RCT
Pacjenci leczeni przez okres >5 lat				
NAT	STRATA	6	[2, 165–169]	nRCT
	TOP	3	[1, 170, 171]	nRCT
	Prosperini 2015	1	[172]	nRCT
FNG	LONGTERMS	4	[173–176]	nRCT (badanie <i>extension</i>)

a) Dodatkowo dla NAT przedstawiono wyniki z badań długookresowych w populacji pacjentów JCV (+) i JCV (-) dostarczone przez Zamawiającego. [167, 171]

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



5.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów JCV (+)

5.2.1. NAT vs PLC

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

- AFFIRM (opisane w 23 publikacjach; [72–94]),
- SENTINEL (opisane w 8 publikacjach; [87, 88, 90, 92–96]).

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

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

Populację docelową obu badań stanowili dorośli pacjenci z RRSM. W badaniu AFFIRM uczestniczyli chorzy o różnym stopniu aktywności SM, nie otrzymujący wcześniejszej terapii LMPCh (populacja ogólna), których przydzielono losowo do grupy stosującej natalizumab w dawce (300 mg raz na 4 tyg.) w monoterapii lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Niezależnie od przydziału do grup wszyscy pacjenci w przypadku wystąpienia rzutu SM podlegali standardowemu postępowaniu, które polegało na podawaniu metyloprednizolonu. Z tego względu grupę otrzymującą placebo należy traktować jako grupę pacjentów leczonych terapią standardową (*best supportive care*, BSC). Łącznie do badania zakwalifikowano 942 pacjentów, wśród których średnia wieku wynosiła 36 lat, a mediana

czasu trwania choroby 5 lat. Wyjściowy średni wynik w skali EDSS wynosił w populacji łącznej 2,3 punktu, natomiast liczba rzutów w roku poprzedzającym rekrutację wynosiła średnio 1,52. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z poszczególnych ramion nie różniła się znamienne statystycznie pomiędzy sobą. Z populacji badania AFFIRM wyodrębniona została retrospektywnie (*post hoc*) podgrupa pacjentów z wysoce aktywną, szybko rozwijającą się, ciężką postacią RISM (populacja RES), zdefiniowaną jako ≥ 2 rzuty SM na rok przed włączeniem do badania oraz ≥ 1 zmiana widoczna w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem. W populacji RES wyjściowe dane demograficzne pacjentów nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Średni wiek w tej subpopulacji wynosił 34,5 (8,42) lat, a mediana czasu od momentu postawienia diagnozy SM była równa 2 lata. Większość pacjentów (75%) doświadczyła 2 rzutów w trakcie roku poprzedzającego rekrutację, pozostali pacjenci doświadczyli ≥ 3 rzutów. Z subpopulacji badania AFFIRM (417 pacjentów dla których dostępne były dane) wyodrębniono również podgrupy pacjentów ze względu na obecność lub brak przeciwciał anti-JCV. Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał anti-JCV odnotowano u 213 chorych (153 w grupie NAT i 60 w grupie PLC). Średni wiek w subpopulacji JCV (+) wynosił 35,4 roku, a w subpopulacji JCV (-) 34,9 roku, a mediana czasu trwania choroby w obu grupach wynosiła 5 lat. Natomiast wyjściowy średni wynik w skali EDSS u pacjentów z pozytywnym wynikiem testu wynosił 2,2 pkt, a u pacjentów z negatywnym wynikiem testu 2,3 pkt. Średnia liczba rzutów, których doświadczyli pacjenci w ciągu roku przed włączeniem do badania wynosiła 1,4 i 1,5, odpowiednio w grupie JCV (+) i JCV (-). Charakterystyka wyjściowa pacjentów z grup JCV (+) i JCV (-) była porównywalna, poza odsetkiem pacjentów z liczbą zmian T2 zależnych w obrazie MRI ≥ 9 , który był istotnie statystycznie większy w grupie JCV (+) (98% vs 93%, $p = 0,021$). Zarówno w grupie pacjentów JCV (+), jak i JCV (-) charakterystyka wyjściowa pacjentów z ramion NAT i PLC, nie różniła się znamienne statystycznie pomiędzy sobą.

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

wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak przeciwciał anti-JCV. W pracy tej nie podano również informacji na temat odsetka pacjentów JCV (+).

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

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

Badanie	Populacja	Liczebność NAT vs PLC	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	EDSS	OI	Jadad
AFFIRM (NAT vs PLC)	Ogólna	627 vs 315	NIE	36,0 / 5,0 ^a	2,3	116 tyg.	5/5
	RES	148 vs 61		34,5 / 2,0 ^a	bd		
	JCV (+)	153 vs 60		35,4 / 5 ^a	2,2		
	JCV (-)	141 vs 63		34,9 / 5 ^a	2,3		
SENTINEL (NAT+IFNB vs IFNB+PLC)	SOT	589 vs 582	TAK (100%)	38,9 / 7,0 ^a	bd	116 tyg.	5/5

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że podano inaczej.
a) Mediana.

5.2.2. IFNB vs PLC

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

- IFNB MS (opisane w 6 publikacjach; [97–102]),
- MSCRG (opisane w 8 publikacjach; [103–110]),
- PRISMS (opisane w 10 publikacjach; [111–120]).

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

Dwa badania (IFNB MS, PRISMS) zostały ukierunkowane na ocenę wpływu terapii IFNB na częstość rzutów SM. Natomiast w badaniu MSCRG pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do

wystąpienia utrwalonej przez 24 tyg. progresji choroby. Wyniki w większości prac analizowano zgodnie z intencją leczenia. Wszystkie badania ukierunkowano na detekcję przewagi ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*).

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili dorośli pacjenci z RRSM o różnym stopniu aktywności choroby, którzy nie otrzymywali wcześniejszej terapii modyfikującej jej przebieg. W żadnym badaniu nie wyodrębniono populacji z wysoce aktywną, szybko postępującą SM (populacja RES). Łącznie w badaniach udział wzięło 1108 pacjentów w średnim wieku wahającym się od 35,6 do 36,8 roku oraz średnim czasem trwania choroby wahającym się od 4,3 do 6,5 roku. Wyjściowy stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS wahał się od 2,3 do 2,9, średnia liczba rzutów w roku poprzedzającym badanie wynosiła 1,2 (MSCRG), natomiast średnia liczba rzutów raportowana w ciągu dwóch ostatnich lat wynosiła od 3,0 do 3,5 (PRISMS, INFB MS). Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów. W badaniach nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów z obecnością przeciwciał anty-JCV.

We wszystkich badaniach interferony stosowano w monoterapii zgodnie z dawkami zarejestrowanymi. W jednym badaniu stosowano IFNB-1b (Betaseron), w pozostałych IFNB-1a (Rebif, Avonex).

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

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

Badanie	Populacja	Liczebność IFNB vs PLC	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	EDSS	OI	Jadad
IFNB MS		124 vs 123	NIE	35,6 / 4,3	2,9	3–5 lat ^a	3/5
MSCRG	Ogólna	158 vs 143	NIE	36,8 / 6,5	2,3	104 tyg.	3/5
PRISMS		373 vs 187	NIE	34,9 ^b / 5,3 ^b	2,5	2 lata	4/5

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że podano inaczej.

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

b) Mediana; minimalny czas trwania SM określony w kryteriach włączenia.

5.2.3. GA vs PLC

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

- Bornstein 1987 (opisane w 2 publikacjach; [121, 122]),
- Johnson 1995 (opisane w 3 publikacjach; [123–125]).

Wymienione powyżej prace zostały zaprojektowane jako randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne. Wiarygodność prac oceniona została jako niska tj. 2/5 pkt. (Johnson 1995), lub średnia, tj. 3/5 pkt. (Bornstein 1987). Wyłącznie w pracy Bornstein 1987 przedstawiono prawidłowy opis

zastosowanej metody randomizacji – przy tworzeniu listy randomizacyjnej zastosowano metodę minimalizacji. Liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji przedstawiono w obu pracach, przy czym przyczyny przedwczesnego przerwania terapii nie zostały szczegółowo opisane.

Badania ukierunkowane zostały na ocenę częstości rzutów SM. Uzyskane wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT) w pracy Johnson 1995, natomiast w badaniu Bornstein 1987 analiza uwzględniała wszystkich pacjentów, dla których dostępne były dane (mITT). Obie prace ukierunkowane zostały na wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*).

Populację docelową w obu badaniach stanowili dorośli pacjenci z RRSM o różnym stopniu aktywności choroby, którzy nie stosowali wcześniej innych, dostępnych wówczas terapii modyfikujących jej przebieg¹. W żadnym badaniu nie wyodrębniono populacji z wysoce aktywną, szybko postępującą SM (populacja RES). Łącznie w badaniach udział wzięło 301 pacjentów, w średnim wieku wahającym się od 30,5 do 34,5 roku oraz średnim czasem trwania choroby wynoszącym od 5,5 do 6,9 roku. Wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 2,6 pkt (Johanson 1995). Średnia liczba rzutów w przeliczeniu na dwa lata wynosiła 2,9 w pracy Johanson 1995, a w pracy Bornstein 1987 średnia częstość rzutów choroby w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania wynosiła 3,8. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów. W badaniach nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów z obecnością przeciwciał anty-JCV.

W obu badaniach GA stosowano w monoterapii, w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. 20 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Okres interwencji w obu pracach wynosił 24 miesiące. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 14).

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

Badanie	Populacja	Liczebność GA vs PLC	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	EDSS	OI	Jadad
Bornstein 1987	Ogólna	25 vs 25	NIE	30,5 / 5,5	bd	24 mies.	3/5
Johnson 1995		125 vs 126	NIE	34,5 / 6,9	2,6	24 mies.	2/5

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że podano inaczej.

5.2.4. IFNB vs GA

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

- BEYOND (opisane w 4 publikacjach; [126–129]),

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

- REGARD (opisane w 1 publikacji; [132]),
- Calabrese 2012 (opisane w 2 publikacjach; [130, 131]).

Wszystkie badania zaprojektowano w schemacie randomizowanych, otwartych prób klinicznych, których wiarygodność w skali Jadad oceniano na średnią (3/5 pkt; REGARD) lub niską (2/5 pkt.; BEYOND oraz Calabrese 2012). Przyczyną obniżenia punktacji za jakość metodologiczną był brak zaślepienia rodzaju otrzymywanej interwencji, wynikający w tym przypadku z odmiennego, łatwo odróżnialnego profilu bezpieczeństwa obu leków. Opis randomizacji uznano za prawidłowy we wszystkich pracach. Lista randomizacyjna wygenerowana została centralnie z wykorzystaniem systemu komputerowego, zapewniając poprawne ukrycie kodu alokacji. Informacje dotyczące odsetka pacjentów utraconych z badania zamieszczono we wszystkich pracach, natomiast przyczyny utraty opisano w sposób prawidłowy tylko w jednej z nich (REGARD).

W pracach REGARD i BEYOND pierwszorzędowe punkty końcowe związane były z oceną wpływu poszczególnych terapii na częstość rzutów SM. Głównym celem badania Calabrese 2012 była analiza częstości pojawiania się nowych zmian zapalnych w obrębie kory mózgowej, drugorzędowo natomiast oceniano wpływ terapii na rzuty oraz progresję SM. Wyniki w pracy BEYOND oraz dane dotyczące bezpieczeństwa raportowanego w pracy REGARD analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), obejmującą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Skuteczność w badaniu REGARD analizowano w populacji leczonej zgodnie z intencją leczenia (ITT) oraz w populacji leczonej zgodnie z protokołem badania (PP). W badaniu Calabrese 2012 wyniki prezentowano wyłącznie dla pacjentów, którzy nie zostali utraceni z 2-letniego okresu obserwacji. Siła statystyczna wszystkich badań ukierunkowana została na detekcję braku równoważności pomiędzy porównywanymi interwencjami (analiza typu *non-equivalency*).

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili dorośli pacjenci z RRSM. Do badań kwalifikowano pacjentów o różnym stopniu aktywności choroby, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii modyfikującej przebieg choroby (populacja ogólna). W żadnym badaniu nie wyodrębniano populacji z wysoką aktywnością szybko postępującego SM (populacja RES). Łącznie w badaniach udział wzięło 2250 pacjentów, w średnim wieku wynoszącym od 35,6 do 36,7 roku oraz ze średnim czasem trwania choroby mieszczącym się w granicach od 5,2 do 6,2 roku. Wyjściowy poziom niepełnosprawności pacjentów mierzony w skali EDSS wynosił od 2,0 do 2,3. Średnia liczba rzutów w roku poprzedzającym badanie wynosiła od 1,2 do 1,6 (Calabrese 2012, BEYOND). Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów. W badaniach nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV.

Badania BEYOND i REGARD zaprojektowano w schematach dwuramiennych. W pracy Calabrese 2012 wyróżniono 3 ramiona, w dwóch stosowano różne IFNB (w podaniu domięśniowym lub podskórnym), w trzecim – GA. We wszystkich pracach oceniane interwencje stosowano w dawkach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi. Okres interwencji we wszystkich badaniach wynosił

24 mies. Szczegóły z zakresu charakterystyki badań przedstawiono w Aneksie, poniżej zebrano natomiast najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 15).

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

Badanie	Populacja	Liczebność IFNB vs GA	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	EDSS	OI	Jadad
BEYOND		897 vs 448	NIE	35,6 / 5,2	2,3	24 mies.	2/5
Calabrese 2012	Ogólna	93 vs 48	NIE	36,5 / 5,5	2,0	24 mies.	2/5
REGARD		386 vs 378	NIE	36,7 / 6,2	2,3	24 mies.	3/5

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że podano inaczej.

5.2.5. FNG vs PLC

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono dwa badania oceniające FNG względem PLC, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- FREEDOMS, (opisane w 17 publikacjach; [133–149]),
- FREEDOMS II (opisane w 7 publikacjach; [133, 134, 150–154]).

Obie prace zostały zaprojektowane jako randomizowane, potrójnie zaślepione próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Wiarygodność tych badań, ocenianą za pomocą skali Jadad, uznano za bardzo wysoką (5/5 możliwych punktów). W obu badaniach lista randomizacyjna wygenerowana została centralnie. Pacjentów stratyfikowano ze względu na ośrodek badawczy, w którym zostali zrekrutowani. W obu pracach ukrycie kodu alokacji uznano za prawidłowe, podobnie jak opis zastosowanej metody zaślepienia. W publikacjach zamieszczono pełną informację dotyczącą odsetka pacjentów przedwcześnie utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn utraty.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była roczna częstość rzutów SM. Wyniki analizowano w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT). W badaniu FREEDOMS testowana hipoteza zerowa zakładała równoważność ocenianej interwencji oraz grupy kontrolnej w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (analiza typu *equivalency*), natomiast badanie FREEDOMS II zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi FNG w dawce 0,5 mg/d nad placebo (analiza typu *superiority*). W badaniu FREEDOMS docelowa wielkość próby została ustalona tak, aby zapewnić 95-procentową siłę detekcji, umożliwiającą wykrycie różnic pomiędzy porównywanymi grupami i tym samym odrzucenie hipotezy zerowej.

W obu pracach populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RRSM niezależnie od stopnia aktywności choroby, zarówno wcześniej nieleczeni, jak również stosujący w przeszłości LMPCh (populacja ogólna / populacja SOT). Łącznie w badaniach udział wzięło 1556 pacjentów, spośród których 56% stosowało w przeszłości LMPCh. Średnia wieku mieściła się w przedziale od 36,9 do 40,3 roku, a średni czas trwania choroby od 8,0 do 10,5 roku. Wyjściowy poziom niepełnosprawności mierzony w skali EDSS wynosił 2,4, natomiast średnia liczba rzutów w ostatnim roku wynosiła 1,4,

Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów. W badaniach nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów z przeciwciałami anti-JCV.

W badaniu FREEDOMS dodatkowo na prośbę EMA została przeprowadzona analiza *post hoc*, w ramach której wyodrębniono podgrupę pacjentów z szybko postępującą chorobą (RES) oraz kilka bardziej szczegółowych wariantów populacji pacjentów wcześniej leczonych LMPCh (populacja SOT), w tym min. podgrupę pacjentów po niepowodzeniu LMPCh, zdefiniowanym jako ≥ 1 rzut SM oraz ≥ 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub ≥ 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu). Również w badaniu FREEDOMS II przeprowadzono analizę *post-hoc*, w ramach której wyodrębniono podgrupę pacjentów wcześniej nieleczonych oraz kilka bardziej szczegółowych wariantów populacji pacjentów wcześniej leczonych LMPCh. Szczegółowe definicje wyodrębnionych na drodze retrospektywnej podgrup zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

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

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

Badanie	Populacja	Nb vs Nk	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	EDSS	OI	Jadad
FREEDOMS	Ogólna / SOT/ RES	425 vs 418	TAK (41,5%) / NIE	36,9 / 8,0	2,4	24 mies.	5/5
FREEDOMS II	Ogólna / SOT	358 vs 355	TAK (73,5%) / NIE	40,3 / 10,5	2,4	24 mies.	5/5

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że podano inaczej.

5.2.6. FNG vs IFNB

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono jedno badanie oceniające FNG względem IFNB, które spełniało kryteria włączenia do analizy (TRANSFORMS), opisane w 13 publikacjach. [139, 146, 147, 155–164]

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

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

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RRSM, o zróżnicowanym stopniu aktywności, w tym część pacjentów posiadała chorobę aktywną pomimo wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg SM (populacja ogólna / populacja SOT). Łącznie w badaniu udział wzięło 866 pacjentów, w średnim wieku wynoszącym 36,3 (8,6) lat oraz ze średnim czasem trwania choroby równym 7,4 lat. Wyjściowy stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS wynosił średnio 2,2 pkt, a średnia liczba rzutów raportowana w odniesieniu do ostatniego roku oraz ostatnich dwóch lat poprzedzających badanie wynosiła odpowiednio 1,5 oraz 2,3. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów. Wcześniejsze LMPCh w wywiadzie stwierdzono u 55,8% pacjentów. W badaniu nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV.

Podobnie jak w przypadku badania FREEDOMS również w pracy porównującej FNG vs IFNB wyodrębnione zostały na prośbę EMA podgrupy pacjentów wcześniej leczonych LMPCh (SOT) oraz pacjenci wcześniej nieleczeni z wysoką aktywnością choroby (RES). Szczegółowe definicje wyodrębnionych na drodze retrospektywnej podgrup zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego, Tabela 81).

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

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

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

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że podano inaczej.

5.2.7. Ocena homogeniczności badań RCT

W ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej do analizy zakwalifikowano łącznie 13 badań, w tym 2 dla porównania NAT vs PLC (w monoterapii lub terapii skojarzonej z IFNB) oraz 11 badań porównujących pozostałe interwencje ze sobą lub z placebo. W związku z brakiem badań oceniających bezpośrednio natalizumab względem wybranych aktywnych komparatorów (IFNB, GA, FNG) konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów na podstawie dostępnych doniesień naukowych poprzedzono analizą homogeniczności odnalezionych badań. W pierwszej kolejności sprawdzano czy badania różnią się od siebie znacząco w obszarze metodyki oraz populacji docelowej, a następnie sprawdzano zgodność w zakresie analizowanych punktów końcowych.

5.2.7.1. Metodyka

Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W większości prac zastosowano metodę podwójnego lub potrójnego zaślepienia otrzymywanych interwencji. Wyjątek stanowiły trzy badania (BEYOND, Calabrese 2012, REGARD) porównujące IFNB względem GA, w których rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. Jakość metodologiczna badań w skali Jadad, oceniającej obecność oraz poprawność metod randomizacji i zaślepienia oraz poprawność raportowania utraty z badania, była zróżnicowana pomiędzy poszczególnymi próbami, wahając się od niskiej (trzy badania) do bardzo wysokiej (pięć badań).

Tylko dwie prace przeprowadzono na małych liczebnie próbach (w każdym z ramion < 100 pacjentów), dla porównania GA względem placebo (Bornstein 1987) oraz dla porównania INFB względem GA (Calabrese 2012). Okres interwencji był zbliżony w większości prac, oscylując wokół 24 miesięcy, a wyniki raportowano najczęściej po 12 oraz 24 miesiącach. Wyjątek stanowiło badanie TRANSFORMS porównujące FNG vs IFNB, w którym okres interwencji wynosił 12 mies oraz badanie IFNB MS, gdzie interwencję stosowano przez 60 mies. Porównanie pośrednie możliwe było tylko w odniesieniu do badań o zbliżonych okresach raportowania danych, czyli dla 12 oraz 24 miesięcy.

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

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

Badanie	Porównanie	Schemat badania		Liczba pacjentów ^a	Okres interwencji [mies.]	Okres raportowania danych [mies.]	Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników		Jadad
		RCT	Zaślepienie					Sk	Bp	
AFFIRM	NAT vs PLC	TAK	TAK	627 vs 315	~27 ^c	12; 24	<i>Superiority</i>	ITT	mITT	5/5
SENTINEL	NAT + IFNB vs IFNB + PLC	TAK	TAK	589 vs 582	~27 ^c	12; 24	<i>Superiority</i>	ITT	ITT	5/5
IFNB MS	IFNB vs PLC	TAK	TAK	124 vs 123	~24-60	12, 24, 36, 60	<i>Superiority</i>	ITT	ITT	3/5
MSCRG	IFNB vs PLC	TAK	TAK	158 vs 143	~24	12; 24	<i>Superiority</i>	ITT/mITT	ITT	3/5
PRISMS^d	IFNB vs PLC	TAK	TAK	373 ^d vs 187	24	12; 24	<i>Superiority</i>	ITT	ITT	4/5
Bornstein 1987	GA vs PLC	TAK	TAK	25 vs 25	24	24	<i>Superiority</i>	mITT	mITT	3/5
Johnson 1995	GA vs PLC	TAK	TAK	125 vs 126	24	24; 35	<i>Superiority</i>	ITT	ITT	2/5
BEYOND	IFNB vs GA	TAK	NIE	897 vs 448	24	24	<i>Non-equivalency</i>	mITT	mITT	2/5
Calabrese 2012	IFNB vs GA	TAK	NIE	93 vs 48	24	24	<i>Non-equivalency</i>	mITT	mITT	2/5
REGARD	IFNB vs GA	TAK	NIE	386 vs 378	~24	~24	<i>Non-equivalency</i>	ITT / PP	mITT	3/5
FREEDOMS	FNG vs PLC	TAK	TAK	425 vs 418	24	24	<i>Equivalence^b</i>	ITT	ITT	5/5
FREEDOMS II	FNG vs PLC	TAK	TAK	358 vs 355	24	12; 24	<i>Superiority</i>	ITT	ITT	5/5
TRANSFORMS	FNG vs IFNB	TAK	TAK	431 vs 435	12	12	<i>Equivalence^b</i>	mITT	mITT	5/5

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

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

b) Hipoteza alternatywna, ukierunkowana na wykazanie różnic.

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

d) W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wyniki dla INFB 22 µg i 44 µg zsumowano.

5.2.7.2. Populacja

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

We wszystkich badaniach przeważał odsetek kobiet. Średni wiek pacjentów z poszczególnych badań był zbliżony i mieścił się w granicach od 30,0 do 40,1 roku. We wszystkich pracach średni czas trwania choroby był nie krótszy niż cztery lata i nie dłuższy niż 10,6 roku. Największe obciążenie chorobą mierzone czasem jej trwania raportowano w badaniach dla fingolimodu (FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS) oraz badaniu dla GA (Johnson 1995). Nie obserwowano natomiast zależności pomiędzy czasem trwania choroby a innymi parametrami świadczącymi o stopniu jej klinicznego zaawansowania. Średni wyjściowy wynik w skali EDSS był zbliżony pomiędzy populacjami z poszczególnych badań, wahając się od 1,9 do 3,2, a średnia liczba rzutów w ciągu dwóch lat mieściła się w granicach 2–4 (Tabela 19).

Wyłącznie w jednym badaniu dla NAT (AFFIRM) wyodrębniono podgrupy pacjentów ze względu na obecność lub brak przeciwciał anty-JCV.

W większości badań kryteria kwalifikacji dopuszczały udział pacjentów w różnym stopniu aktywności choroby, którzy nie stosowali uprzednio terapii modyfikującej przebieg choroby (populacja ogólna). Pod tym względem w przeważającej liczbie badań populacja była homogenna. Wyjątek stanowią trzy prace, w tym jedna dla porównania NAT + INB vs IFNB + PLC, w której wszyscy pacjenci byli uprzednio nieskutecznie leczeni IFNB (SENTINEL), oraz trzy dotyczące fingolimodu, w których niespełna 56% chorych uprzednio otrzymywała LMPCh. W badaniach dla fingolimodu przeprowadzono analizę w warstwach z podziałem na I oraz II linię terapii. Dane dla pierwszorzędowego punktu końcowego (roczna częstość rzutów SM) wskazują, że różnica w uzyskiwanym efekcie zdrowotnym była zbliżona zarówno w populacji ogólnej, jak również w podgrupie wcześniej leczonej (SOT). Wyniki uzyskane w badaniu FREEDOMS wynosiły odpowiednio: $MD_{ARR} = -0,25$ [-0,40; -0,10] oraz $MD_{ARR} = -0,17$ [-0,27; -0,07], a w badaniu TRANSFORMS $MD_{ARR} = -0,16$ [-0,28; -0,04] oraz $MD_{ARR} = -0,27$ [-0,40; -0,14]. Wydaje się zatem, że uwzględnienie w porównaniu pośrednim badań dla fingolimodu (populacja mieszana), jak również badań dla innych opcji terapeutycznych z populacjami niestosującymi wcześniejszej terapii (populacja ogólna) nie będzie stanowiło istotnego czynnika zakłócającego uzyskiwane rezultaty.

W badaniu AFFIRM porównującym NAT względem PLC wyodrębniono retrospektywnie (*post hoc*) podgrupę chorych z szybko postępującą chorobą o wysokiej aktywności (populacja RES). Analogiczna subpopulacja została zdefiniowana w dwóch badaniach dla FNG (FREEDOMS i

TRANSFORMS). Nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę skuteczności pozostałych leków w tej grupie pacjentów. Z tego względu porównanie pośrednie NAT będzie możliwe jedynie z fingolimodem. Należy jednak mieć na uwadze, że będzie się ono wiązało ze znacznymi ograniczeniami metodycznymi wynikającymi z małych liczebnie prób, które dodatkowo wyodrębniano na drodze retrospektywnej, a zatem niosącej ze sobą znaczne ryzyko zniesienia efektu równomiernego rozkładu czynników zakłócających osiąganego w procesie randomizacji. Dodatkowo nie było możliwe przeprowadzenie oceny homogeniczności prób badanych w grupach NAT oraz FNG ze względu na brak danych demograficznych populacji RES dla FNG. Na skutek wspomnianych ograniczeń uzyskane wyniki obarczone są dużym ryzykiem błędu oszacowania.

Dane dotyczące populacji pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo stosowania terapii modyfikującej przebieg SM (populacja SOT) są również ograniczone. W przypadku NAT pochodzą one z badania, w którym lek ten stosowano w schemacie skojarzonym z IFNB, a zatem poza wskazaniem rejestracyjnym. Na populację SOT składała się również część pacjentów z badań dla FNG (56% w trzech badaniach), w tym przypadku pacjenci stosowali jednak monoterapię, a zatem odmienny schemat terapeutyczny niż w przypadku natalizumabu, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.

5.2.7.3. Komparatory

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

Tabela 19.
Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Populacja	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn	Czas trwania choroby w latach	Wyjściowa liczba rzutów		Wyjściowy wynik EDSS	Wcześniejsze LMPCh (%)
						na rok	na 2 lata ^a		
AFFIRM	NAT vs PLC	Ogólna	35,6 vs 36,7	28 vs 33	5,0 vs 6,0 ^b	1,5 vs 1,5	3,3 vs 2,3 ^c	2,3 vs 2,3	0%
		RES ^g	34,5	bd	2,0 ^b	≥2,0	bd	bd	0%
		JCV (+)	35,4	38	5 ^b	1,4	bd	2,2	0%
		JCV (-)	34,9	29	5 ^b	1,5	bd	2,3	0%
SENTINEL	NAT + IFNB vs IFNB + PLC	SOT	38,8 vs 39,1	25 vs 28	7,0 vs 8,0 ^b	1,4 vs 1,5	bd	2,4 vs 2,5	100% ^e
IFNB MS	IFNB vs PLC	Ogólna	35,2 vs 36,0	31 vs 28	4,7 vs 3,9	bd	3,6 vs 3,4	3,0 vs 2,8	0%
MSCRG	IFNB vs PLC	Ogólna	36,7 vs 36,9	25 vs 28	6,6 vs 6,4	1,2 vs 1,2	1,8 vs 1,8 ^c	2,4 vs 2,3	0%
PRISMS ^j	IFNB vs PLC	Ogólna	34,8 vs 35,6 vs 34,6 ^b	33 vs 34 vs 25	5,4 vs 6,4 vs 4,3 ^b	bd	3,0 vs 3,0 vs 3,0	2,5 vs 2,5 vs 2,4	0%
Bornstein 1987	GA vs PLC	Ogólna	30,0 vs 31,0	44 vs 40	4,9 vs 6,1	bd	3,8 vs 3,9	2,9 vs 3,2 ^a	0%
Johnson 1995	GA vs PLC	Ogólna	34,6 vs 34,3	30 vs 24	7,3 vs 6,6	bd	2,9 vs 2,9	2,8 vs 2,4	0%
BEYOND	IFNB vs GA	Ogólna	35,8 vs 35,2	30 vs 32	5,3 vs 5,1	1,6 vs 1,6	2,4 vs 2,4 ^c	2,4 vs 2,3	0%
Calabrese 2012	IFNB vs GA	Ogólna	35,3 vs 38,9	31 vs 27	5,5 vs 5,5	1,2 vs 1,3	bd	1,9 vs 2,1	0%
REGARD	IFNB vs GA	Ogólna	36,7 vs 36,8	31 vs 28	5,9 vs 6,6	bd ^d	bd	2,4 vs 2,3	0%
FREEDOMS	FNG vs PLC	Ogólna	36,6 vs 37,2	30 vs 29	8,0 vs 8,1	1,5 vs 1,4	2,1 vs 2,2	2,3 vs 2,5	43,6% vs 40,4%
		SOT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	100%
		RES	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0%
FREEDOMS II	FNG vs PLC	Ogólna	40,6 vs 40,1	23 vs 19	10,4 vs 10,6	1,4 vs 1,5	2,2 vs 2,2	2,4 vs 2,4	74% vs 73% ^f
		SOT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	100%
TRANSFORMS	FNG vs IFNB	Ogólna	36,7 vs 36,0	35 vs 32	7,5 vs 7,4 ^g	1,5 vs 1,5	2,30 vs 2,30	2,2 vs 2,2	55,2% vs 56,3% ^h

Badanie	Porównanie	Populacja	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn	Czas trwania choroby w latach	Wyjściowa liczba rzutów		Wyjściowy wynik EDSS	Wcześniejsze LMPCh (%)
						na rok	na 2 lata ^a		
		SOT ^f	bd	bd	bd	bd	bd	bd	100%
		RES	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0%

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

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

b) Mediana.

c) Wartości podane dla 1 roku przed rozpoczęciem badania.

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

e) Wszyscy pacjenci leczeni wcześniej IFNB;

f) W tym: IFNB:60%, GA: 38,6 %; NAT: 5,6%.

g) Dane z raportu FDA dla populacji FNG = 429; IFNB = 431.

h) W tym: IFNB: 49,2%; GA: 14,3%; NAT: 0,6%.

i) Wyodrębniona *post hoc*.

j) W badaniu pierwsza grupa licząca N = 189 pacjentów otrzymywała INFB w dawce 22 µg, druga grupa N = 184 pacjentów otrzymywała INFB w dawce 44 µg i trzecia grupa N = 187 stosowała PLC. W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wyniki dla INFB 22 µg i 44 µg zsumowano.

5.2.7.4. Punkty końcowe

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

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

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

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

Tabela 20.
Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Porównanie	Badanie	Rzuty choroby	Progresja choroby
NAT vs PLC	AFFIRM	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa.	Utrzymujący się przez 12 tyg. (w analizie wrażliwości 24 tyg.) wzrost EDSS o ≥ 1 pkt przy wyjściowej wartości ≥ 1 lub wzrost o $\geq 1,5$ przy wyjściowej wartości EDSS 0. Progresja nie mogła być potwierdzona w trakcie rzutu.
NAT +IFNB vs IFNB +PLC	SENTINEL	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z SM, z towarzyszącym adekwatnym zaburzeniem neurologicznym, trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki i poprzedzone ≥ 30 dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. Stwierdzenie rzutu było jednoznaczne z tym, że wg badacza pojawiła się ≥ 1 nowa zmiana w obrazie MRI lub nastąpiło powiększenie już istniejącej.	Wzrost o ≥ 1 pkt w skali EDSS, utrzymujący się ≥ 6 mies.
IFNB vs PLC	PRISMS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z aktywnością SM, trwające ≥ 24 godz., poprzedzone ≥ 30 dniami, w których stan pacjenta był stabilny lub poprawiający się.	Pogorszenie wyniku EDSS o ≥ 1 , utrzymujące się ≥ 3 mies.
	MSCRG	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego, trwające ≥ 48 godz., u pacjenta, którego stan neurologiczny był stabilny lub poprawiający się przez ≥ 30 dni, połączone z obiektywną zmianą w ocenie neurologicznej (pogorszenie o 0,5 pkt. w skali EDSS lub o ≥ 1 pkt w układach czynnościowych dotyczących układu piramidowego, mózdzku, pnia mózgu lub czynności narządu wzroku).	Pogorszenie wyniku EDSS o ≥ 1 , utrzymujące się ≥ 6 mies.
	Bornstein 1987	Nagle wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów, utrzymujące się ≥ 48 godz., potwierdzone przez obiektywne zmiany w badaniu neurologicznym, obejmujące wzrost o ≥ 1 stopień w jednym z ośmiu układów czynnościowych lub skali EDSS.	Zmiana o ≥ 1 pkt w skali EDSS, utrzymująca się ≥ 3 mies.
GA vs PLC	Johnson 1995	Wystąpienie lub ponowne pojawienie się ≥ 1 zaburzenia neurologicznego utrzymującego się ≥ 48 godz. bezpośrednio poprzedzonego przez relatywnie stabilny lub poprawiający się stan neurologiczny trwający ≥ 30 dni, potwierdzone przez obiektywne zmiany w badaniu neurologicznym obejmujące wzrost o $\geq 0,5$ stopnia w skali EDSS, ≥ 2 pkt. w 1 z 7 układów czynnościowych lub ≥ 1 pkt w ≥ 2 układach czynnościowych. Zdarzenia z wystąpieniem gorączki nie były uznawane za rzuty choroby. Za zmiany w skali EDSS lub układach czynnościowych nie mogła być odpowiedzialna obecność zaburzeń dotyczących tylko czynności jelita grubego i pęcherza moczowego lub funkcji kognitywnych.	Zmiana o ≥ 1 pkt w skali EDSS utrzymująca się ≥ 3 mies.
IFNB vs GA	REGARD	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego utrzymujące się ≥ 48 godz., bez gorączki, z lub bez zmian w skali EDSS.	Analiza <i>post hoc</i> zgodnie z którą progresję oznaczał utrzymujący się przez 6 mies. wzrost EDSS o odpowiednio: $\geq 1,5$ pkt. przy wartości wyjściowej 0; o 1 pkt przy wartościach 0,5–4,5 oraz 0,5 pkt. przy wartości wyjściowej 5.

Porównanie	Badanie	Rzuty choroby	Progresja choroby
	BEYOND	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, trwających ≥ 24 godz., oddzielonych od poprzedniego zdarzenia o co najmniej 30 dni, bez wystąpienia gorączki lub infekcji, związane ze wzrostem punktacji EDSS lub oceny układów czynnościowych.	Zmiana o 1 pkt w skali EDSS utrzymująca się 3 mies.
	Calabrese 2011	Brak informacji w badaniu	Brak informacji w badaniu
FNG vs PLC	FREEDOMS FREEDOMS II	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego nawrotu, trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki i infekcji, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ pkt. w EDSS lub ≥ 2 pkt. w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 pkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	Wzrost o 1 pkt (lub 0,5 pkt. dla pacjentów z wyjściowym wyn kiem EDSS $\geq 5,5$) w skali EDSS potwierdzony po 3 mies., przy wykluczeniu jednoczesnego rzutu choroby.
FNG vs IFNB	TRANSFORMS		

5.2.7.5. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania różnią się pomiędzy sobą w pewnym stopniu, głównie w obszarach związanych z populacją docelową. Jednocześnie nie zaobserwowano znacznej niejednorodności w zakresie metodyki tych badań. Porównanie pośrednie zostanie przeprowadzone przy uwzględnieniu wyników raportowanych po 24 mies., a w przypadku odsetka pacjentów wolnych od rzutu również po 12 mies.

Dane dla **populacji JCV (+)** dostępne były wyłącznie w jednym badaniu dla NAT, stąd przeprowadzenie porównania pośredniego między ocenianymi interwencjami w tej grupie chorych nie będzie możliwe. Analiza w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak przeciwciał anti-JCV wskazała brak istotnej statystycznie interakcji między grupami, co oznacza iż wielkość efektu obserwowaną w populacji ogólnej oraz w podgrupach można uznać za porównywalną.

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

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

Podsumowując, odnalezione badania różnią się charakterystyką populacji oraz definicjami niektórych punktów końcowych, co może w nieznacznym stopniu wpływać na uzyskiwane wyniki. Zdecydowano jednak o konieczności porównania pośredniego metodą MTC, biorąc pod uwagę, że jest ono

najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej NAT względem opcjonalnych terapii. Założenie o konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy tymi lekami zostało przyjęte również w innych raportach HTA i przeglądach systematycznych. [177, 178]

5.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów leczonych >5 lat

5.3.1. NAT

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono trzy badania obserwacyjne oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo NAT:

- STRATA MS (opisane w 6 publikacjach; [2, 165–169]),
- TOP (opisane w 3 publikacjach; [1, 170, 171]),
- Prosperini 2015 (opisane w 1 publikacji; [172]).

Ze względu na metodykę badań oraz sposób prezentacji wyników przeprowadzenie ilościowej kumulacji wyników nie było możliwe.

Badanie **STRATA MS** zaprojektowano jako prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie obserwacyjne, do którego kwalifikowano pacjentów z RRSM uprzednio uczestniczących w badaniach RCT dla NAT (AFFIRM, SENTINEL, GLANCE, STARS²) oraz w fazie przedłożonej (*extension*) badań RCT (AFFIRM, SENTINEL, GLANCE), a u których nie stwierdzono w wywiadzie obecności przeciwciał przeciw natalizumabowi. Większość pacjentów stosujących w badaniach RCT placebo i/lub inne LMPCh, w przedłużonej fazie badania (*extension*) otrzymywało NAT, dlatego w momencie rozpoczęcia badania STRATA SM jedynie 57 pacjentów nie stosowało wcześniej NAT.

Badanie przeprowadzono w oparciu o dwa protokoły: dla pacjentów z USA oraz pozostałych pacjentów (ang. *rest of world*, ROW). Badanie pierwotnie zaplanowano na 48 tyg., jednakże poza Ameryką Płn. zostało ono przedłużone do 480 tyg. w celu długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Pacjenci z USA, którzy po 48 tyg. terapii kontynuowali leczenie NAT, byli włączani do obowiązkowego programu przepisywania preparatu Tysabri (TOUCH). Część z nich następnie uczestniczyła w dobrowolnym ogólnosiwiatowym badaniu obserwacyjnym TYGRIS. Schemat badania STRATA MS przedstawiono poniżej (Schemat 1).

Badanie zostało ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa oraz długookresowej skuteczności (progresja choroby wg EDSS, odsetek nawrotów w ujęciu rocznym) terapii NAT. Wyniki analizowano

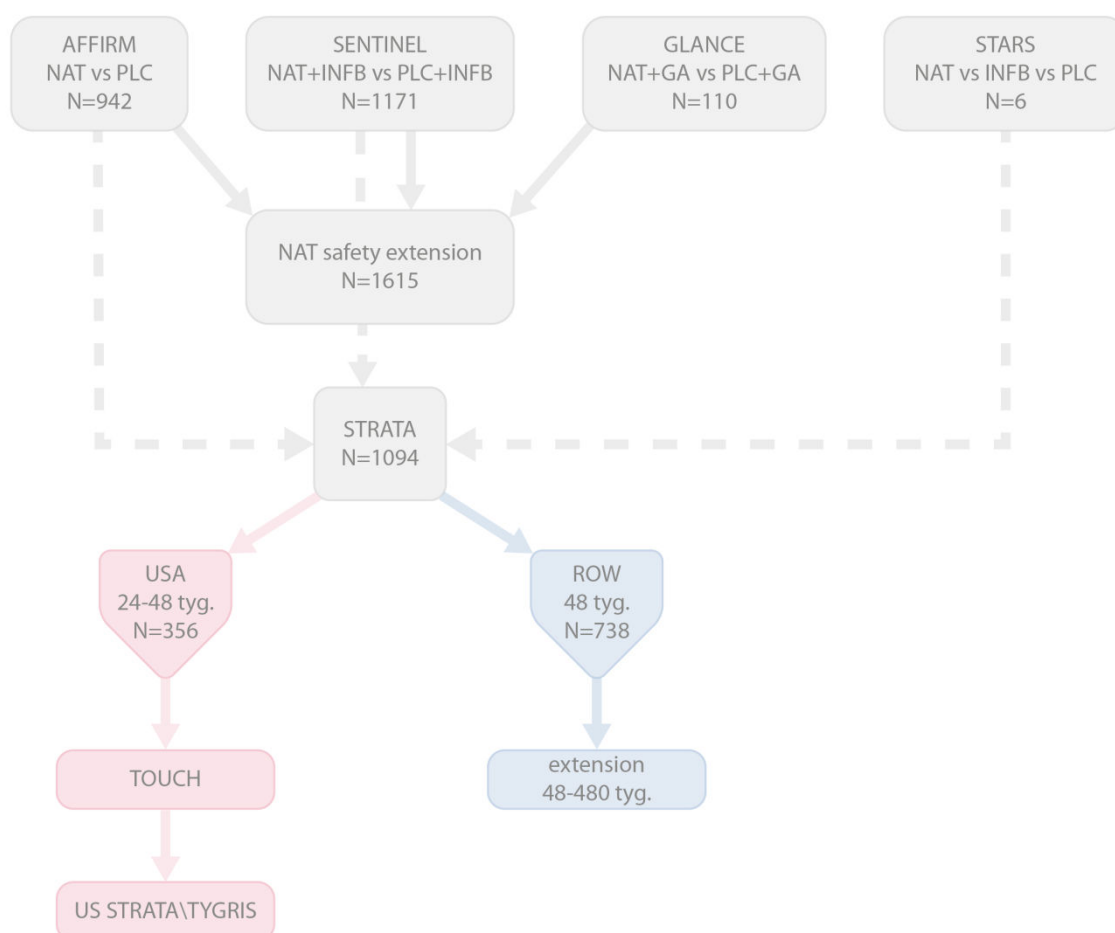
²Badanie STARS – wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NAT (300 mg i v. raz na 4 tyg.) względem INFB-1a (22 µg lub 44 µg s.c. trzy razy w tyg.) u pacjentów z RRSM, którzy uprzednio stosowali INFB-1a. Badanie zostało przedwcześnie zakończone. [179]

w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania. Wiarygodność pracy oceniono jako wysoką (7/8 pkt w skali NICE).

Łącznie w badaniu udział wzięło 1094 chorych, w średnim wieku 41,4 roku. Mediana czasu trwania SM wynosiła 8 lat. W momencie włączenia do badania RCT wyjściowy poziom niepełnosprawności pacjentów mierzony w skali EDSS wynosił 2,5 pkt.

W ramach badania STRATA MS wszyscy pacjenci otrzymywali NAT w dawce 300 mg raz na 4 tyg. Mediana czasu pomiędzy ostatnią infuzją NAT przed włączeniem do STRATA SM a pierwszą infuzją w badaniu wynosiła 85 tyg. Czas ekspozycji na NAT wynosił 4316 pacjento-lat, a mediana liczby infuzji wynosiła 65 [1–91]. Uwzględniając okres leczenia w ramach wcześniejszych badań łączny czas stosowania NAT wynosił 6296 pacjento-lat, a mediana liczby infuzji wynosiła 102 [4–127] u pacjentów zrandomizowanych do NAT oraz 57 [2–99] u chorych pierwotnie otrzymujących PLC i/lub inny LMPCh.

Schemat 1.
Schemat badania STRATA



Badanie **TOP** zaprojektowano jako prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie obserwacyjne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności długookresowej terapii NAT w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wiarygodność pracy oceniono jako wysoką (7/8 pkt w skali NICE).

Pierwszorzędowy punkt końcowy związany był z długookresową oceną bezpieczeństwa w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Z kolei drugorzędowe punkty końcowe odnosiły się do oceny wystąpienia nawrotu SM oraz zmiany wyniku w skali EDSS. Wyniki analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania.

Populację docelową stanowili pacjenci z RRMS, którzy spełniali lokalne kryteria dotyczące możliwości stosowania NAT, i którzy przed włączeniem do badania otrzymali nie więcej niż 3 dawki NAT. Łącznie w badaniu TOP wzięło udział 4821 pacjentów, w średnim wieku wynoszącym 37,2 roku. Mediana czasu trwania choroby wynosiła 7,3 lat. Wyjściowy poziom niepełnosprawności pacjentów mierzony w skali EDSS wynosił 3,5 pkt, a średnia liczba rzutów raportowana w odniesieniu do ostatniego roku wynosiła 1,99. Wcześniejsze stosowanie LMPCh w wywiadzie stwierdzono u 91% pacjentów.

Natalizumab stosowano w dawce 300 mg raz na 4 tyg. Badanie zostało zaplanowane na okres 10 lat, natomiast w analizie uwzględniono dostępne wyniki dla okresu do 6 lat. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 26 [1–69] mies., natomiast mediana okresu interwencji wynosiła 22 [1–74] mies.

Badanie **Prosperini 2015** zaprojektowano jako prospektywną, wieloośrodkową nierandomizowaną próbę kliniczną, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długookresowej terapii NAT u pacjentów z RRSM. Wiarygodność pracy oceniono na 6 pkt w skali NICE.

W pracy oceniano progresję choroby, zmianę średniej liczby rzutów, zmianę wyniku w skali EDSS, zmniejszenie niepełnosprawności oraz odsetek pacjentów z przeciwciałami anti-JCV. W badaniu przedstawiono wyniki w odniesieniu do pacjentów którzy kontynuowali terapię przez 6 lat oraz tych, którzy ukończyli ją przedwcześnie po ≥ 2 latach [2–5].

Populację docelową stanowili pacjenci z RRSM spełniający kryteria kwalifikacji do terapii wg AIFA (*Italian Medicines Agency*), tj. z chorobą aktywną pomimo wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg SM (populacja SOT) oraz z szybko postępującą postacią RRSM (populacja RES). Łącznie w badaniu wzięło udział 318 pacjentów, których podzielono na dwie grupy. Pierwszą stanowili pacjenci kontynuujący terapię NAT przez 6 lat (196 pacjentów), natomiast w drugiej grupie byli chorzy, którzy przerwali terapię po co najmniej 2 latach (122 pacjentów). Średni wiek chorych wynosił 34,8 lat, a średni czas trwania choroby był równy 9,4 lat. Mediana wyjściowego stopnia niepełnosprawności w skali EDSS wynosiła 2,5 pkt w grupie pacjentów kontynuujących leczenie oraz 3 pkt, w grupie pacjentów, którzy przerwali terapię. Średnia liczba rzutów w obu grupach raportowana w odniesieniu do ostatniego roku wynosiła 1,8. Pacjenci z grupy kontynuującej terapię byli młodsi (33,1 vs 36,5, $p = 0,001$), mieli niższy wynik w skali EDSS (2,5 vs 3,0, $p = 0,002$) oraz krótszy czas trwania choroby (8,1 vs 10,7, $p < 0,001$).

W badaniu Prosperini 2015 pacjenci stosowali standardową terapię NAT przez co najmniej 2 lata w przypadku braku pogorszenia niepełnosprawności. Czas trwania leczenia w grupie pacjentów kontynuujących terapię NAT wynosił 6 lat, natomiast w grupie pacjentów, którzy przerwali leczenie mediana czasu trwania terapii NAT wynosiła 3,5 roku [2–5].

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 21).

Tabela 21.
Charakterystyka badań obserwacyjnych dla NAT

Badanie	Populacja	Liczebność	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	EDSS	OB [mies.]	OI [mies.]	NICE
STRATA MS	Ogólna	1094	bd	41,4 / 8 ^a	2,5 ^a	60	64 ^a	7/8
TOP	Ogólna	4821	TAK (90,9%)	37,2 / 7,3 ^a	3,5	26 [1–69] ^a	22 ^a	7/8
Prosperini 2015	Ogólna	318 ^b	bd	34,8 / 9,4	2,5-3 ^a	72 ^c	72	6/8

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że podano inaczej.

a) Mediana.

b) W badaniu wzięło udział 318 pacjentów, z czego 196 pacjentów kontynuowało terapię NAT przez okres 6 lat, a 122 osób przerwało ją po ≥ 2 latach.

c) Okres obserwacji w grupie pacjentów kontynuujących terapię NAT wynosił 6 lat, natomiast w grupie pacjentów, którzy ukończyli ją przedwcześnie mediana okresu obserwacji wynosiła 3,5 [2–5] lat.

5.3.2. FNG

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono jedno badanie długookresowe dla FNG, które spełniało kryteria włączenia do analizy (LONGTERMS, opisane w 4 publikacjach; [173–176]).

Badanie LONGTERMS zaprojektowano jako prospektywne, wielośrodkowe, nierandomizowane otwarte przedłużenie badań RCT fazy II, III i IIIb, którego celem była długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa FNG w leczeniu pacjentów z RRSM. Wiarygodność badania oceniono na 6 pkt. w skali NICE.

W badaniu oceniano progresję choroby, odsetek nawrotów w ujęciu rocznym oraz bezpieczeństwo długookresowego stosowania FNG. Wyniki analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów którzy otrzymali FNG w badaniach RCT, lub którzy rozpoczęli terapię FNG w fazie przedłużonej (*extension*) i otrzymali co najmniej jedną dawkę NAT.

W pracy LONGTERMS populację docelową stanowili pacjenci z RRSM, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniach dla FNG (FREEDOMS lub TRANSFORMS). Łącznie w badaniu udział wzięło 1464 pacjentów, w średnim wieku wynoszącym 37,1 lat oraz ze średnim czasem trwania choroby równym 7,4 lat. Wyjściowy stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS wynosił średnio 2,2 pkt, a średnia liczba rzutów raportowana w odniesieniu do ostatniego roku oraz ostatnich dwóch lat poprzedzających badanie wynosiła odpowiednio 1,5 oraz 2,1.

Wszyscy pacjenci stosowali FNG w dawce 0,5 mg w podaniu doustnym raz na dobę. Okres obserwacji był dłuższy niż 60 miesięcy, a mediana czasu trwania terapii wynosiła 4,5 lat. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 22).

Tabela 22.
Charakterystyka badania obserwacyjnego dla FNG

Badanie	Populacja	Liczebność	Wcześniejsze LMPCh	Wiek / czas trwania SM	EDSS	OB [mies.]	OI [lata]	NICE
LONGTERMS	Ogólna	1464	bd	37,1 / 7,4	2,2	>60	4,5 ^a	6/8

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że podano inaczej.
a) Mediana.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI PACJENTÓW JCV (+)

6.1. Porównanie bezpośrednie NAT vs PLC

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

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

Ponadto w populacji **JCV (+)** i **JCV (-)** przedstawione zostaną wyniki z długookresowych badań obserwacyjnych, dostarczone przez Zamawiającego. [167, 171]

Dostępność danych dla poszczególnych punktów końcowych w wyodrębnionych populacjach przedstawiono poniżej (Tabela 23). Wyniki prezentowano w 12- oraz 24-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Tabela 23.
Wykaz dostępnych danych dla analizowanych punktów końcowych w poszczególnych populacjach w badaniach RCT

Punkty końcowe	Populacja				
	Ogólna	RES	SOT	JCV (+)	JCV (-)
Choroba nieaktywna	√	√	bd	bd	bd
Rzuty SM	√	√	√	√	√
Przebieg SM	√	√	√	√	√
Zmiany w obrazie MRI	√	√	√	√	√
Jakość życia	√	√	√	bd	bd
Utrata z badania	√	bd	√	bd	bd
Bezpieczeństwo	√	bd	√	bd	bd

√ – raportowane.

6.1.1. Populacja ogólna

6.1.1.1. Choroba nieaktywna

Odsetek pacjentów z populacji ogólnej, u których doszło do zahamowania aktywności choroby raportowano w jednej pracy stanowiącej publikację dodatkową do badania AFFIRM (Havrdova 2009). Aktywność choroby oceniano w odniesieniu do jej klinicznych oznak oraz w odniesieniu do zmian degeneracyjnych tkanki mózgowej, obserwowanych w badaniach radiologicznych. W obu przypadkach na pojęcie choroby nieaktywnej składały się złożone punkty końcowe, których definicję przedstawia Tabela 24. Choroba całkowicie nieaktywna oznaczała brak klinicznych oraz radiologicznych cech wskazujących na czynny przebieg SM.

Tabela 24.
Definicja złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu AFFIRM (praca Havrdova 2009)

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

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

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

- obecności **klinicznych** oznak SM po 12 mies. oraz po 24 mies. terapii (Tabela 25),
- obecności **radiologicznych** oznak SM po 12 mies. oraz po 24 mies. terapii (Tabela 25).

Również odsetek pacjentów, u których doszło do jednoczesnego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak choroby, był znamienne statystycznie wyższy w grupie leczonej natalizumabem niż w grupie placebo, zarówno po 12 mies. (47% vs 15%; $p < 0,0001$), jak również po 24 mies. terapii (37% vs 7%; $p < 0,0001$). Statystycznie znamienne przewaga NAT nad PLC utrzymywała się również wtedy, gdy w definicji klinicznie nieaktywnej SM brak progresji utrwalonej przez 12 tyg. (wariant A) zastąpiono okresem 24-tygodniowym (wariant B). Uzyskane w analizie wysokie wartości ilorazu szans oraz niskie wartości parametru NNT wskazują na znaczną różnicę w sile interwencji pomiędzy natalizumabem a placebo (Tabela 25).

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

W badaniu AFFIRM przeprowadzono dodatkowo analizę w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów (wieku, czasu trwania choroby, wyjściowego wyniku EDSS, liczby rzutów SM w ciągu poprzedzającego roku oraz obecności lub braku zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem). Przedstawione przez autorów badania wyniki wskazują, że NAT w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zwiększał szansę braku aktywności SM we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów (wyniki zaprezentowano w Aneksie).

Tabela 25.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną

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

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

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

6.1.1.2. Rzuty choroby

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

Średni roczny wskaźnik rzutów SM (bez względu na ich przebieg) w grupie NAT był istotnie statystycznie niższy niż dla PLC we wszystkich ocenianych punktach czasowych. Analogiczne wyniki uzyskano dla rzutów o przebiegu ostrym, wymagających podania sterydów, jak również dla średniej liczby rzutów w przeliczeniu na pacjenta (Tabela 26).

Tabela 26.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Roczny wskaźnik rzutów ogółem								
3	627	0,30 (bd)	315	0,71 (bd)	-0,41 [-0,62; -0,20]	-58%	<0,0001	W
12	627	0,27 (0,77)	315	0,78 (1,36)	-0,51 [-0,67; -0,35]	-68%	<0,001	W
24	627	0,23 (0,57)	315	0,73 (1,13)	-0,50 [-0,63; -0,37]	-68%	<0,001	W
Roczny wskaźnik rzutów wymagających podania sterydów								
24	627	0,13 (0,39)	315	0,43 (0,73)	-0,30 [-0,39; -0,21]	-69%	<0,001	Ś
Średnia liczba rzutów w przeliczeniu na pacjenta								
24	627	0,22 (bd)	315	0,67 (bd)	-0,45 [-0,72; -0,18]	-67%	<0,001	W

W 2-letnim okresie obserwacji NAT w porównaniu z PLC zwiększał również odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutu SM (72% vs 46%; p <0,001), a jednocześnie zmniejszał odsetek chorych doświadczających w tym okresie dwóch rzutów, a także trzech i więcej rzutów SM (Tabela 27).

Analiza ze względu na przebieg rzutów wykazała ponadto, że w grupie NAT istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PLC raportowano zarówno ciężkie rzuty SM (6% vs 13%), jak również rzuty SM wymagające leczenia sterydami (18% vs 43%; Tabela 27).

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

Tabela 27.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dichotomiczne)

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

a) Raportowane jako działania niepożądane.

6.1.1.3. Przebieg choroby wg EDSS

Wpływ terapii natalizumabem na przebieg choroby manifestujący się zmianą wyniku EDSS oceniano w publikacji głównej do badania AFFRIM oraz w trzech pracach dodatkowych (Weinstock-Guttman 2012, Phillipe 2011, Hutchinson 2009). Na podstawie zmian punktacji w skali EDSS zdefiniowano utrwaloną progresję choroby (analiza zgodna z protokołem) oraz dodatkowo retrospektywnie (analiza *post hoc*) utrwaloną poprawę stopnia niesprawności SM (Tabela 28).

Tabela 28.
Definicje utrwalonej progresji oraz poprawy niesprawności w przebiegu SM analizowanych w badaniu AFFRIM

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

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że NAT w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie zmniejszył prawdopodobieństwo progresji choroby utrzymującej się przez okres 12 tyg. (17% vs 29%; $p < 0,001$), jak również progresji choroby trwającej dłużej, czyli 24 tyg. ($p < 0,001$). Ponadto w analizie retrospektywnej zaobserwowano, że odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia stopnia

niepełnosprawności (redukcji w skali EDSS), był znamienne statystycznie wyższy w ramieniu NAT w porównaniu z ramieniem PLC (29% vs 18%). Wśród pacjentów z grupy NAT, u których obserwowano poprawę stopnia niesprawności, 15 chorych zaraportowało redukcję wyniku EDSS do wartości zerowych. W grupie PLC żaden pacjent nie osiągnął całkowitego zniesienia progresji choroby. Analiza wrażliwości wykazała, że przewaga NAT nad PLC utrzymywała się również wówczas, gdy analizowano poprawę utrzymującą się w dłuższych okresach czasu (Tabela 29), a także gdy definicja poprawy uwzględniała większy spadek w skali EDSS o $\geq 1,5$ oraz ≥ 2 pkt. (wyniki przedstawione w Aneksie).

Dodatkowo przeprowadzono również analizę stratyfikowaną, wykazując, że NAT w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zmniejszał ryzyko progresji niesprawności w większości predefiniowanych subpopulacji (patrz Rozdz. 6.1.1.2), z wyjątkiem podgrup: pacjentów z 2 rzutami SM w ciągu roku przed włączeniem do badania, pacjentów z wyjściowym EDSS $> 3,5$, pacjentów z < 9 zmianami T2-zależnymi, pacjentów w wieku ≥ 40 r.ż. oraz mężczyzn (wyniki przedstawione w Aneksie). Wyniki analizy p dla interakcji pomiędzy grupami wskazały również na możliwość istnienia zależności pomiędzy uzyskiwanym efektem terapeutycznym a wiekiem pacjenta (większe korzyści u pacjentów < 40 r.ż.; wyniki zaprezentowane w Aneksie).

W 2-letnim okresie interwencji średni wzrost wyniku w skali EDSS, odzwierciedlający nasilenie SM, był istotnie statystycznie wyższy w grupie PLC niż w ramieniu NAT ($p < 0,001$; Tabela 30).

Tabela 29.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS raportowane po 2 latach terapii (dane dychotomiczne)

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

a) Analiza wrażliwości; wynik HR z badania.

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

Tabela 30.

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

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

Dodatkowo w publikacji Lublin 2014 przedstawiono analizę *post hoc* do badania AFFIRM, obejmującą pacjentów doświadczających rzutów choroby. Oceniano wpływ natalizumabu na ciężkość rzutów, utrzymującą się niesprawność wywołaną rzutem oraz prawdopodobieństwo całkowitej poprawy niesprawności wywołanej rzutem. Parametry te definiowano na podstawie zmiany punktacji w skali EDSS przed, w trakcie lub po rzucie SM (Tabela 31).

Tabela 31.

Definicje ciężkości rzutów, utrzymującej się niesprawności wywołanej rzutem oraz prawdopodobieństwa całkowitej poprawy niesprawności wywołanej rzutem

Punkt końcowy	Definicja
Ciężkość rzutu	Zmiana punktacji w skali EDSS mierzonej przed i w trakcie rzutu SM
Utrzymująca się niesprawność wywołana rzutem	Zmiana punktacji w skali EDSS mierzonej przed i po rzucie SM
Prawdopodobieństwo całkowitej poprawy niesprawności wywołanej rzutem	Utrzymujący się przez 12 lub 24 tyg. wynik EDSS \leq względem wartości przed rzutem SM

Analiza *post hoc* przeprowadzona wśród pacjentów doświadczających rzutu SM, wykazała że NAT w porównaniu z PLC zarówno zmniejszyła ciężkość rzutów, jak i korzystnie wpływał na poprawę niesprawności wywołanej rzutem. Stosowanie NAT prowadziło do znaczącego zmniejszenia wyniku w skali EDSS mierzonego po rzucie SM oraz zwiększenia prawdopodobieństwa poprawy niesprawności wywołanej rzutem (wyniki przedstawione w Aneksie, Rozdz. 4.1.1).

6.1.1.4. Zmiany w obrazie MRI

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

Analiza ilościowa wykazała, że w grupie pacjentów otrzymujących NAT istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC była szansa niewystąpienia nowych zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem zarówno po 12 mies., jak również po 24 mies. terapii (Tabela 32). Konsekwentnie również odsetek pacjentów wolnych od zmian widocznych w obrazach T2-zależnych oraz T1-zależnych był znamienne statystycznie wyższy u chorych leczonych NAT w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC (Tabela 32).

Tabela 32.

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

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

Również analiza ilościowa średniej liczby zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem oraz zmian widocznych w obrazach T2 i T1-zależnych wskazuje na znamienne statystycznie przewagę terapii natalizumabem nad placebo ($p < 0,001$; Tabela 33). Dwuletnia obserwacja objętości ognisk demielinizacyjnych wykazała, że średnia procentowa redukcja rozmiaru wzmocnionych gadolinem zmian wynosiła blisko 330 mm³ w grupie NAT oraz 140 mm³ w grupie PLC, co odpowiada redukcji względnej o >90% oraz 25% odpowiednio w grupie NAT i PLC. Zaobserwowana różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami osiągnęła poziom istotności statystycznej ($p < 0,001$). Analogiczne zmiany obserwowano również w odniesieniu do objętości ognisk widocznych w obrazach T2 i T1-zależnych (Tabela 34).

Dodatkowo przeprowadzono również analizę stratyfikowaną, wykazując, że NAT w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zmniejszało ryzyko progresji choroby we wszystkich predefiniowanych subpopulacjach (patrz Rozdz. 6.1.1.2), z wyjątkiem podgrupy pacjentów z wyjściową liczbą zmian T2 <9. W odniesieniu do zmian widocznych w obrazach T2- oraz T1-zależnych przewaga NAT nad PLC widoczna była we wszystkich podgrupach pacjentów (dane zaprezentowane w Aneksie).

Tabela 33
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągłe)

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

Tabela 34.

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

OI [mies.]	Zmiana objętości ognisk wyrażona w mm ³						Zmiana objętości ognisk wyrażona w % ^a						G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p	
Zmiana objętości ognisk widocznych po wzmocnieniu Gd													
12	627	-342,8 (810,8)	315	-125,8 (840,1)	-217,00 [-329,40; -104,60]	<0,001	320	-93,3 (51,7)	145	33,4 (448,7)	-126,70 [-199,95; -53,45]	<0,001	W
24	627	-331,6 (821,5)	315	-141,2 (922,0)	-190,40 [-310,82; -69,98]	<0,001	320	-90,7 (61,9)	145	-25,2 (188,9)	-65,50 [-96,99; -34,01]	<0,001	W
Zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych													
12	627	-1323,7 (16861,0)	315	740,9 (13278,3)	-2064,60 [-4037,40; -91,80]	<0,001	626	8,1 (160,2)	315	43,5 (365,0)	-35,40 [-77,62; 6,82]	<0,001	W
24	627	-905,4 (12781,2)	315	2890,8 (15068,4)	-3796,20 [-5737,81; -1854,59]	<0,001	626	10,1 (153,8)	315	67,2 (412,7)	-57,10 [-104,24; -9,96]	<0,001	W
Zmiana objętości widocznych w obrazie MRI T1-zależnych													
12	627	-1603,6 (4677,4)	315	-714,4 (5085,9)	-889,20 [-1559,64; -218,76]	<0,001	610	13,6 (291,4)	308	74,9 (1072,8)	-61,30 [-183,32; 60,72]	<0,001	W
24	627	-1508,3 (4759,1)	315	548,0 (12314,3)	-2056,30 [-3466,28; -646,32]	<0,001	610	19,6 (321,8)	308	109,2 (1362,3)	-89,60 [-243,87; 64,67]	<0,001	W

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

6.1.1.5. Jakość życia

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

Analiza jakości życia w badaniu AFFIRM uwzględniała ocenę odsetka pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę lub pogorszenie wyniku PCS (funkcje fizyczne) oraz MCS (funkcje psychiczne), zdefiniowaną jako 5-punktowa zmiana wyniku względem wartości wyjściowych. Dane z 24-miesięcznej obserwacji wskazują, że NAT w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zwiększał szansę klinicznie istotnej poprawy ogólnego funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego. Jednocześnie znamienne statystycznie mniej pacjentów z grupy NAT doświadczało klinicznie istotnego pogorszenia wyniku, natomiast różnica pomiędzy grupami odnośnie klinicznie istotnego pogorszenia funkcji psychicznych nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tabela 35).

Tabela 35.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane dychotomiczne)

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

a) Na korzyść natalizumabu.

b) Wynik RD podawano, gdy NNT było NS.

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

Dodatkowo jako narzędzie pomocnicze do oceny jakości życia w badaniu AFFIRM wykorzystano skalę VAS, wykazując znamienne statystycznie przewagę NAT nad PLC zarówno po 12 mies., jak również po 24 mies. (Tabela 37).

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

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

Wyniki dla populacji ITT: NAT = 627 oraz PLC = 315.

a) Zmiany ujemne wskazują na pogorszenie.

Tabela 37.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do jakości życia w skali VAS (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC MD [95% CI]	p	G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)			
Wynik w sali VAS							
12	627	0,0 (bd)	315	-5,2 (bd)	5,20 [0,19; 10,21]	0,042	W
24	627	0,2 (bd)	315	-6,2 (bd)	6,40 [1,75; 11,05]	0,007	W

6.1.1.6. Utrata z badania

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

Analiza ilościowa wykazała, że odsetek pacjentów utraconych z badania z dowolnej przyczyny wynosił 8% w grupie NAT oraz 11% w grupie PLC, jednakże różnica ta nie przekroczyła progu istotności statystycznej. Utrata z badania z powodu działań niepożądanych była raportowana z jednakową częstością w obu grupach (2% vs 2%; Tabela 38).

Tabela 38.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utraty z badania

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

6.1.1.7. Zgony

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

6.1.1.8. Bezpieczeństwo

Działania niepożądane ogółem

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

Wyniki analizy ilościowej wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do działań niepożądanych raportowanych z jakiegokolwiek przyczyny. Ciężkie działania niepożądane o dowolnym podłożu obserwowano u 19% pacjentów z grupy NAT oraz u 24% pacjentów z grupy PLC, przy czym obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,06$). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie działań niepożądanych o przebiegu poważnym oraz działań wymagających przerwania leczenia (Tabela 39).

Tabela 39.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
AEs ogółem							
24	596/627 (95%)	300/312 (96%)	0,77 [0,39; 1,52]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	NS	Ś
Ciężkie AEs							
24	119/627 (19%)	75/312 (24%)	0,74 [0,53; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,01]	NS	0,06	Ś
Poważne AEs							
24	144/627 (23%)	84/312 (27%)	0,81 [0,59; 1,11]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	bd	Ś
AEs prowadzące do przerwania leczenia							
24	38/627 (6%)	13/312 (4%)	1,48 [0,78; 2,83]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	Ś

Szczegółowe działania niepożądane

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

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

Wyniki analizy statystycznej wykazały również, że pacjenci stosujący NAT w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC byli znamienne statystycznie bardziej narażeni na wystąpienie dreszczy (NNH = 48 [26; 290]) oraz infekcji skórnych (NNH = 31 [16; 404]). Z analizy przeprowadzonej przez autorów badania wynika jednak, że dla żadnego z powyższych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$).

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

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

6.1.2. Populacja RES

6.1.2.1. Choroba nieaktywna

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

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej retrospektywnie (*post hoc*) wskazują, że po 2 latach terapii odsetek pacjentów całkowicie wolnych od klinicznych symptomów choroby był znamienne statystycznie wyższy wśród pacjentów otrzymujących NAT w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC (67% vs 19%; $p < 0,0001$). Analogiczne rezultaty uzyskano w odniesieniu do odsetka pacjentów całkowicie wolnych od radiologicznych oznak aktywnej choroby (38% vs 4%; $p < 0,0001$; Tabela 40).

W konsekwencji jednoczesny brak klinicznych oraz radiologicznych oznak SM, a zatem chorobę całkowicie nieaktywną, osiągało istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych NAT niż PLC przez rok (34% vs 3%; $p < 0,0001$) oraz przez 2 lata (27% vs 2%; $p < 0,0001$; Tabela 40).

Tabela 40.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną

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

6.1.2.2. Rzuty choroby

Wpływ terapii natalizumabem na rzuty choroby w populacji RES oceniano na podstawie publikacji Hutchinson 2009 oraz Kappos 2010, a także danych przedstawionych w raporcie EMA. [84, 87, 94]

Analiza średniego rocznego wskaźnika rzutów SM ogółem (bez względu na ich przebieg) wykazała istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC już po 3 miesiącach terapii ($p = 0,0039$), a także po 24 mies. ($p < 0,001$; Tabela 41). Analiza z uwzględnieniem charakteru zdarzenia wykazała przewagę NAT nad PLC również w odniesieniu do redukcji średniej liczby rzutów o przebiegu ostrym, wymagającym podania sterydów ($p < 0,001$; Tabela 41).

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

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Roczny wskaźnik rzutów ogółem								
3	148	0,30 (bd)	61	0,94 (bd)	-0,64 [-1,07; -0,21]	-68%	0,0039	Ś
24	148	0,28 (bd)	61	1,46 (bd)	-1,18 [-1,88; -0,48]	-81%	<0,001	Ś
Roczny wskaźnik rzutów wymagających podania sterydów								
24	148	0,15 (bd)	61	0,76 (bd)	-0,61 [-0,97; -0,25]	-80%	<0,001	Ś

W populacji RES w 2-letnim okresie interwencji odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutów SM był znamienne statystycznie wyższy w grupie otrzymującej NAT w porównaniu z ramieniem PLC (68% vs 23%; $p < 0,001$). Analogicznie przewagę NAT nad PLC wykazano dla rzutów SM wymagających podawania sterydów (20% vs 59%; Tabela 42).

Tabela 42.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Pacjenci wolni od rzutów SM							
24	101/148 (68%)	14/61 (23%)	7,21 [3,62; 14,38]	0,45 [0,32; 0,58]	3 [2; 4]	<0,001	Ś
24^a	105/148 (71%)	15/61 (34%)	7,49 [3,79; 14,82]	0,46 [0,33; 0,59]	3 [2; 3]	<0,001	Ś
Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów							
24	30/148 (20%)	36/61 (59%)	0,18 [0,09; 0,34]	-0,39 [-0,53; -0,25]	3 [2; 5]	bd	S

a) Estymowane za pomocą krzywej Kaplana-Maiera.

6.1.2.3. Przebieg choroby wg EDSS

Wpływ terapii natalizumabem na przebieg choroby wg skali EDSS przedstawiono w oparciu o dane z publikacji Hutchinson 2009 oraz Phillips 2011. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do utrwalonej progresji oraz poprawy statusu SM, których definicje przedstawiono w Rozdz. 6.1.1.3.

Z uzyskanych danych wynika, że w 2-letnim okresie interwencji NAT w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszyła prawdopodobieństwo progresji niesprawności, utrzymującej się przez okres 12 tyg. (14% vs 29%; $p < 0,029$), jak również progresji niesprawności trwającej dłużej, czyli 24 tyg. (10% vs 26%; $p = 0,004$). Jednocześnie prawdopodobieństwo osiągnięcia utrwalonej poprawy stopnia niesprawności w przebiegu SM było znamienne statystycznie wyższe, jeżeli otrzymywaną terapię stanowił natalizumab ($p = 0,045$; Tabela 43)

Tabela 43.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do przebiegu SM wg EDSS (dane dychotomiczne)

Kategoria	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrwalona progresja niesprawności							
przez 12 tyg.	21/148 (14%)	18/61 (29%)	0,40 [0,19; 0,81]	-0,15 [-0,28; -0,03]	7 [4; 39]	0,029	Ś
przez 24 tyg.^a	15/148 (10%)	16/61 (26%)	0,32 [0,15; 0,69]	-0,16 [-0,28; -0,04]	7 [4; 25]	0,004	Ś
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności^b							
przez 12 tyg.	53/148 (32%)	9/61 (15%)	3,22 [1,47; 7,06] ^c	0,21 [0,09; 0,33]	5 [4; 11]	0,045	Ś

a) Analiza wrażliwości.

b) Analiza *post hoc*.

c) Na podstawie danych od Zamawiającego, wartość HR raportowana w badaniu 2,43 [1,02; 5,77]; $p = 0,045$.

6.1.2.4. Zmiany w obrazie MRI

Ocenę wpływu terapii natalizumabem na obecność zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazie MRI przeprowadzono na podstawie pracy Hutchinson 2009 oraz danych opublikowanych w raporcie weryfikacyjnym EMA. [94]

Zaobserwowano znamiennej statystycznie przewagę NAT and PLC odnośnie średniej liczby zmian widocznych po wzmożeniu gadolinem ($p < 0,001$), jak również zmian widocznych w obrazach T1- oraz T2-zależnych ($p < 0,001$; Tabela 44).

Tabela 44.

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

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

6.1.2.5. Jakość życia

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

Analiza danych wskazała, że pacjenci leczeni NAT przez okres 2 lat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC cechowali się znamiennej statystycznie lepszym funkcjonowaniem fizycznym (PCS; $p = 0,019$) oraz psychicznym (MCS; $p = 0,030$), ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36. Również wynik w skali VAS wskazuje na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC ($p = 0,013$; Tabela 45).

Tabela 45.

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

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

6.1.3. Populacja SOT

6.1.3.1. Rzuty choroby

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

Średni roczny wskaźnik rzutów SM ogółem w grupie NAT + IFNB był istotnie statystycznie niższy niż w grupie IFNB + PLC we wszystkich ocenianych punktach czasowych ($p < 0,001$; Tabela 46). Ponadto w 24-miesięcznej obserwacji przewagę schematu złożonego nad grupą kontrolną obserwowano również dla średniej liczby rzutów o przebiegu ostrym, wymagającym podania sterydów ($p < 0,001$) oraz średniej liczby rzutów w przeliczeniu na pacjenta ($p < 0,001$; Tabela 46).

Tabela 46.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

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

Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutów SM był znacznie statystycznie wyższy w grupie NAT + IFNB niż w grupie kontrolnej zarówno po 12 mies. terapii (72% vs 51%; $p < 0,001$), jak również w dłuższym, 24-miesięcznym horyzoncie czasowym (61% vs 37%; $p < 0,001$). Jednocześnie w grupie NAT niższy niż w grupie PLC był odsetek pacjentów doświadczających dwóch rzutów, a także trzech lub więcej rzutów (Tabela 47).

Analiza rzutów choroby ze względu na ich przebieg wykazała, że NAT + IFNB zmniejszył zarówno ryzyko wystąpienia ciężkich rzutów SM (5% vs 9%; $p = 0,002$), jak również rzutów wymagających stosowania sterydów (30% vs 54%; Tabela 47).

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

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

Tabela 47.

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

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Pacjenci wolni od rzutów							
12	424/589 (72%)	269/582 (51%)	2,99 [2,35; 3,81]	0,26 [0,20; 0,31]	4 [4; 5]	<0,001	W
24	359/589 (61%)	217/582 (37%)	2,63 [2,07; 3,32]	0,24 [0,18; 0,29]	5 [4; 6]	<0,001	W
Pacjenci z wyłącznie 1 rzutem SM							
12	132/589 (22%)	183/582 (31%)	0,63 [0,49; 0,82]	-0,09 [-0,14; -0,04]	12 [8; 26]	bd	W
24	158/589 (27%)	164/582 (28%)	0,93 [0,72; 1,21]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	bd	Ś
Pacjenci z 2 rzutami SM							
12	30/589 (5%)	77/582 (13%)	0,35 [0,23; 0,55]	-0,08 [-0,11; -0,05]	13 [9; 21]	bd	W
24	41/589 (7%)	105/582 (18%)	0,34 [0,23; 0,50]	-0,11 [-0,15; -0,07]	10 [7; 14]	bd	W
Pacjenci z 3 rzutami SM							
12	3/589 (<1%)	26/582 (4%)	0,11 [0,03; 0,36]	-0,04 [-0,06; -0,02]	26 [18; 46]	bd	W
24	31/589 (5%)	96/582 (16%)	0,28 [0,18; 0,43]	-0,11 [-0,15; -0,08]	9 [7; 13]	bd	W
Pacjenci z ciężkimi rzutami SM^a							
24	29/589 (5%)	52/582 (9%)	0,53 [0,33; 0,84]	-0,04 [-0,07; -0,01]	25 [15; 91]	0,002	W
Pacjenci z rzutami SM wymagającymi podania sterydów							
24	176/589 (30%)	317/582 (54%)	0,36 [0,28; 0,45]	-0,25 [-0,30; -0,19]	5 [4; 6]	bd	Ś

a) Klasyfikowane jako działania niepożądane.

6.1.3.2. Przebieg choroby wg EDSS

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

Wyniki analizy statystycznej wykazały, że w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie NAT + IFNB zamiast IFNB + PLC wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem progresji niesprawności utrzymującej się przez 12 tyg. ($p = 0,02$), natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka progresji stopnia niesprawności utrzymującego się przez okres 24 tyg. (Tabela 48).

Całkowity średni wzrost wyniku EDSS raportowany po 24 mies. terapii był znamienne statystycznie mniejszy w grupie NAT + IFNB niż w grupie IFNB + PLC (MD = -0,15 [-0,27; -0,03]; Tabela 49).

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

Tabela 48.

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

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

a) Analiza wrażliwości.

Tabela 49.

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

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

6.1.3.3. Zmiany w obrazie MRI

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

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że odsetek pacjentów, u których nie obserwowano żadnych zmian widocznych w obrazach MRI po wzmocnieniu gadolinem, był znamienne statystycznie większy w grupie NAT + IFNB w porównaniu z grupą IFNB + PLC po 12 miesiącach (96% vs 75%; $p = 0,001$) oraz 24 miesiącach (96% vs 75%; $p < 0,001$). Przewagę terapii skojarzonej NAT + IFNB nad monoterapią obserwowano również odnośnie odsetka pacjentów bez nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych po 12 miesiącach terapii (72% vs 43%; $p < 0,001$) oraz po 24 miesiącach (67% vs 30%; $p = 0,001$), a także zmian T1-zależnych po 24 miesiącach terapii (42% vs 30%; Tabela 50).

Tabela 50.

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

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

Korzyści z dodania NAT do IFNB uwidaczniały się również w odniesieniu do liczby i objętości ognisk demielinizacyjnych widocznych w badaniu MRI. Średnia liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w grupie NAT + IFNB wynosiła 0,1 i była niższa niż w grupie kontrolnej, gdzie odnotowano 0,9 zmiany, co odpowiadało istotnej statystycznie, 89-procentowej redukcji ($p < 0,001$). Przewagę NAT + IFNB nad IFNB + PLC wykazano również w odniesieniu do średniej liczby zmian widocznych w obrazach T2- oraz T1-zależnych we wszystkich analizowanych punktach czasowych ($p < 0,001$; Tabela 51). Średnia objętości ognisk demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI T2- oraz T1-zależnych była istotnie statystycznie mniejsza w ramieniu NAT + IFNB niż w ramieniu kontrolnym ($p < 0,001$; Tabela 52).

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

Tabela 51
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągłe)

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

Tabela 52.

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

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

a) Mediana

6.1.3.4. Jakość życia

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

Wyniki analizy statystycznej wskazały na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC stosowanego w terapii skojarzonej z IFNB przez 24-mies., w odniesieniu do szansy uzyskania klinicznie istotnej poprawy w zakresie funkcjonowania fizycznego (PCS). Obserwowano również znamienne statystycznie redukcję odsetka pacjentów z klinicznie istotnym pogorszeniem PCS w grupie leczonej NAT + IFNB w porównaniu z IFNB + PLC. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do klinicznie istotnych zmian w funkcjonowaniu psychicznym (Tabela 53).

Tabela 53.

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

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

Wynik raportowany po 2 latach.

a) Na korzyść natalizumabu.

b) Wynik analizy z dostosowaniem do wartości wyjściowych.

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

d) Wynik RD podawano, gdy NNT było NS.

Średnie zmiany wyników w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 (Tabela 54) wskazują na znamienne statystycznie przewagę NAT nad PLC stosowanego w terapii skojarzonej z IFNB w odniesieniu do ogólnego samopoczucia fizycznego pacjentów w 12 mies. ($p < 0,05$) oraz 24 mies. terapii ($p < 0,001$). W żadnym z analizowanych punktów czasowych nie zaobserwowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie oddziaływania na ogólne samopoczucie psychiczne.

Analiza poszczególnych składowych kwestionariusza SF-36 (Tabela 54) ujawniła znamienne statystycznie przewagę NAT + IFNB nad IFNB + PLC w większości domen oceniających jakość życia pacjentów związaną z wykonywaniem czynności fizycznych. Najwcześniej różnice na korzyść schematu złożonego zaznaczyły się w odniesieniu do witalności pacjentów (w 6 mies.) i utrzymywały się na istotnym statystycznie poziomie do końca badania. W odniesieniu do domen oceniających jakość życia pacjentów związaną z funkcjonowaniem psychicznym, znamienne statystycznie korzyść z dodania NAT do IFNB w porównaniu z monoterapią IFNB obserwowano wyłącznie dla funkcjonowania w społeczeństwie (od 12 mies.).

Tabela 54.

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

Komponent/ Domena	Baseline		6 mies.			12 mies.				24 mies.			
	Mb vs Mk	Mb vs Mk ^a	p	MD [95%CI]	G	Mb vs Mk ^a	p	MD [95%CI]	G	Mb vs Mk ^a	p	MD [95%CI]	G
PCS	42,9 vs 42,3	0,28 vs -0,23	NS	ND	Ś	0,69 vs -0,29	<0,05	0,98 [0,00; 1,96]	W	1,03 vs -0,93	<0,001	1,96 [0,79; 3,13]	W
Funkcjonowanie fizyczne	68,3 vs 67,4	0,76 vs -0,77	NS	ND	Ś	1,89 vs -1,32	<0,001	3,21 [1,30; 5,12]	W	2,33 vs -3,08	<0,001	5,41 [2,19; 8,63]	W
Fizyczne ograniczenie codziennych czynności	58,4 vs 55,3	0,01 vs -0,15	NS	ND	Ś	-0,05 vs -0,08	NS	ND	Ś	2,08 vs -2,97	<0,01	5,05 [1,21; 8,89]	W
Odczuwanie bólu	69,0 vs 69,8	-0,24 vs -2,04	NS	ND	Ś	0,21 vs 0,02	NS	ND	Ś	0,60 vs -1,30	NS	ND	Ś
Ogólne poczucie zdrowia	56,1 vs 55,8	0,39 vs -0,34	NS	ND	Ś	2,18 vs -0,90	<0,001	3,08 [1,25; 4,91]	W	3,13 vs -1,43	<0,001	4,56 [1,84; 7,28]	W
Witalność	46,6 vs 46,2	1,83 vs -0,84	<0,001	2,67 [1,08; 4,26]	W	2,28 vs 0,43	<0,05	1,85 [0,00; 3,70]	W	1,75 vs -1,11	<0,001	2,86 [1,16; 4,56]	W
MCS	47,3 vs 48,1	0,03 vs -1,04	NS	ND	Ś	0,42 vs -0,25	NS	ND	Ś	0,18 vs -0,96	NS	ND	Ś
Funkcjonowanie społeczne	73,4 vs 75,0	0,18 vs -2,60	NS	ND	Ś	1,67 vs -0,99	<0,05	2,66 [0,00; 5,32]	W	1,05 vs -4,02	<0,001	5,07 [2,05; 8,09]	W
Psychiczne ograniczenie codziennych czynności	71,1 vs 72,4	0,36 vs -2,85	NS	ND	Ś	0,16 vs -2,04	NS	ND	Ś	0,33 vs -3,82	NS	ND	Ś
Funkcjonowanie psychiczne	69,8 vs 70,9	-0,92 vs -1,77	NS	ND	Ś	0,40 vs -0,18	NS	ND	Ś	0,44 vs -1,43	NS	ND	Ś

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

a) Wartości ujemne wskazują na pogorszenie.

6.1.3.5. Utrata z badania

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

Analiza ilościowa wykazała, że odsetek pacjentów utraconych z badania z dowolnej przyczyny wynosił 12% w grupie NAT + IFNB oraz 16% w grupie IFNB + PLC, jednakże różnica ta nie przekroczyła progu istotności statystycznej. Utrata z badania z przyczyn związanych z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa ocenianych interwencji była raportowana z porównywalną częstością w obu grupach (3% vs 2%; Tabela 55).

Tabela 55.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do utraty z badania

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

6.1.3.6. Zgony

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

6.1.3.7. Bezpieczeństwo

Działania niepożądane ogółem

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

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

na ich rodzaj, a także działań niepożądanych wymagających przerwania leczenia nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 56).

Tabela 56.
Wyniki analizy klinicznej z badania SENTINEL w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

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

Szczegółowe działania niepożądane

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

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

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

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

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

W trakcie stosowania terapii skojarzonej NAT z IFNB odnotowano dwa przypadki PML, jeden w trakcie trwania badania, drugi po jego zakończeniu. W pierwszym przypadku liczba otrzymanych dawek NAT w momencie wystąpienia PML wynosiła 29, w drugim natomiast 37. Szczegółowa analiza ryzyka PML związanego ze stosowaniem natalizumabu znajduje się w Rozdziale 8.2.1.

6.1.4. Analiza w podgrupach ze względu na obecność przeciwciał anti-JCV

Analizę skuteczności natalizumabu w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak przeciwciał anti-JCV przeprowadzono w oparciu o wyniki badania AFFIRM, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

6.1.4.1. Rzuty choroby

Średni roczny wskaźnik rzutów SM w grupie NAT był istotnie statystycznie niższy niż dla PLC, niezależnie od wyjściowego statusu przeciwciał anti-JCV (Tabela 41). W dwuletnim okresie obserwacji NAT w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszał odsetek chorych doświadczających w tym okresie rzutu SM, zarówno w grupie pacjentów JCV (+), jak i JCV (-). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 42).

Tabela 57.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

Podgrupa	OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC	p	p dla interakcji	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	Rate ratio [95% CI]			
Roczny wskaźnik rzutów ogółem^a									
JCV (+)	24	153	0,219 (bd)	60	0,864 (bd)	0,25 [0,16; 0,39]	<0,0001	0,957	Ś
JCV (-)	24	141	0,157 (bd)	63	0,643 (bd)	0,25 [0,15; 0,41]	<0,0001		Ś

a) Z dostosowaniem do liczby rzutów w ciągu roku przed badaniem, wyjściowego poziomu EDSS ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$), obecności zmian widocznych po wzmocnieniu Gd oraz wieku (< 40 vs ≥ 40 lat).

Tabela 58.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

Podgrup a	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR/HR ^a [95% CI]	RD [95%CI]	NNT [95% CI]	p	p dla interakcji	G
Pacjenci z rzutem SM^b								
JCV (+)	38/153 (25%)	40/60 (67%)	OR = 0,17 [0,09; 0,32] HR = 0,29 [0,19; 0,45]	-0,42 [-0,56; -0,28]	3 [2; 4]	<0,0001	0,629	Ś
JCV (-)	32/141 (23%)	34/63 (54%)	OR = 0,25 [0,13; 0,47] HR = 0,35 [0,22; 0,57]	-0,31 [-0,45; -0,17]	4 [3; 6]	<0,0001		Ś

a) Wartość HR raportowana w badaniu.

b) Estymowane za pomocą krzywej Kaplana-Maiera

6.1.4.2. Przebieg choroby wg EDSS

W 2-letnim okresie interwencji NAT w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszał prawdopodobieństwo progresji niesprawności, utrzymującej się przez okres 12 tyg., jak również progresji stopnia niesprawności trwającej dłużej, czyli 24 tyg. zarówno w grupie JCV (+) jak i JCV (-). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 43).

Tabela 59.

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

Podgrupa	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR/HR ^a [95% CI]	RD [95%CI]	NNT [95% CI]	p	p dla interakcji	G
Utrwalona progresja niesprawności przez 12 tyg.^b								
JCV (+)	20/153 (13%)	16/60 (27%)	OR = 0,41 [0,20; 0,87] HR = 0,47 [0,24; 0,90]	-0,14 [-0,26; -0,01]	8 [4; 84]	0,024	0,858	Ś
JCV (-)	24/141 (17%)	23/63 (37%)	OR = 0,36 [0,18; 0,70] HR = 0,41 [0,23; 0,73]	-0,19 [-0,33; -0,06]	6 [4; 17]	0,003		Ś
Utrwalona progresja stopnia niesprawności przez 24tyg.^b								
JCV (+)	12/153 (8%)	15/60 (25%)	OR = 0,26 [0,11; 0,59] HR = 0,29 [0,13; 0,61]	-0,17 [-0,29; -0,05]	6 [4; 19]	0,001	0,671	Ś
JCV (-)	17/141 (12%)	19/63 (30%)	OR = 0,32 [0,15; 0,66] HR = 0,35 [0,18; 0,67]	-0,18 [-0,31; -0,06]	6 [4; 18]	0,002		Ś

a) Wartość HR raportowana w badaniu.

b) Estymowane za pomocą krzywej Kaplana-Maiera.

6.1.4.3. Zmiany w obrazie MRI

Odsetek pacjentów wolnych od zmian widocznych w obrazach T2-zależnych oraz wolnych od zmian widocznych po wzmocnieniu Gd był znamienne statystycznie wyższy u chorych leczonych NAT w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC. Efekt ten obserwowano zarówno w grupie pacjentów JCV (+), jak i JCV (-). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 60).

W odniesieniu do liczby nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych oraz liczby zmian w widocznych po wzmocnieniu Gd nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między pacjentami JCV (+) i JCV (-) (Tabela 61).

Tabela 60.

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

Podgrupa	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT [95% CI]	p	p dla interakcji	G
Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI								
JCV (+)	103/153 (67%)	7/60 (12%)	15,60 [6,62; 36,77]	0,56 [0,45; 0,67]	2 [2; 3]	<0,0001	0,982	Ś
JCV (-)	87/141 (62%)	6/63 (10%)	15,31 [6,18; 37,92]	0,52 [0,41; 0,63]	2 [2; 3]	<0,0001		Ś
Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd								

Podgrupa a	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT [95% CI]	p	p dla interakcji	G
JCV (+)	151/153 (99%)	36/60 (60%)	50,33 [11,37; 222,80]	0,39 [0,26; 0,51]	3 [2; 4]	<0,0001	0,953	Ś
JCV (-)	140/141 (99%)	48/63 (76%)	43,75 [5,63; 340,06]	0,23 [0,12; 0,34]	5 [3; 8]	<0,001		Ś

Tabela 61.

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

Podgrupa	OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	p dla interakcji	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	Rate ratio [95% CI]				
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI										
JCV (+)	24	153	bd (bd)	60	bd (bd)	bd (bd)		bd (bd)	0,131	N
JCV (-)	24	141	bd (bd)	63	bd (bd)	bd (bd)		bd (bd)		N
Liczba zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd										
JCV (+)	24	153	bd (bd)	60	bd (bd)	bd (bd)		bd (bd)	0,883	N
JCV (-)	24	141	bd (bd)	63	bd (bd)	bd (bd)		bd (bd)		N

6.1.4.4. Jakość życia

Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia dla porównania NAT z PLC w podgrupie pacjentów JCV (+).

6.1.5. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności NAT w populacji pacjentów JCV (+)

[Redacted content]

6.1.5.1. Rzuty choroby

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

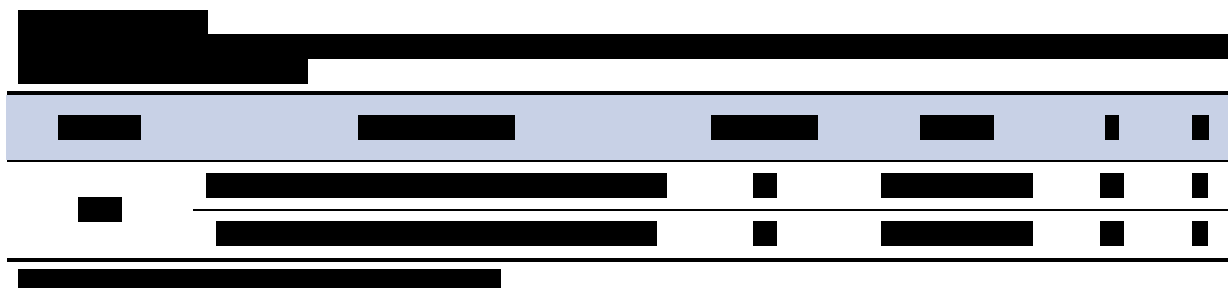
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





6.1.6. Podsumowanie

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

- AFFIRM, w którym uczestniczyła populacja o różnym stopniu aktywności choroby (**populacja ogólna**), a natalizumab stosowano w monoterapii w I linii leczenia, w tym wyodrębniona *post hoc* podgrupa:
 - z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (**populacja RES**),
 - pacjentów z obecnością (**populacja JCV (+)**) lub brakiem przeciwciał anti-JCV (**populacja JCV (-)**),
- SENTINEL, w którym uczestniczyła populacja otrzymująca natalizumab w terapii skojarzonej z interferonem beta, w II linii leczenia (**populacja SOT**).



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

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

Jednocześnie w populacji RES oraz populacji ogólnej obserwowano znamienne statystycznie wzrost szansy całkowitego zaniku oznak choroby aktywnej. Największe, znamienne statystycznie korzyści terapeutyczne ze stosowania NAT obserwowano w populacji RES. Skuteczność NAT obserwowana w populacji JCV (+) i JCV (-) była porównywalna.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy NAT a PLC w odniesieniu do częstości raportowania działań niepożądanych, w tym również ciężkich. Poszerzoną analizę profilu bezpieczeństwa dla natalizumabu przeprowadzono w Rozdz. 8.2.1.

6.2. Porównanie pośrednie w populacji ogólnej

Analiza homogeniczności włączonych badań przeprowadzona w Rozdz. 5.2.7 wykazała, że badania dotyczące tych samych okresów obserwacji pomimo pewnych drobnych różnic (np. odnośnie definicji rzutów SM) były stosunkowo homogenne w zakresie najważniejszych cech populacji, takich jak: czas trwania choroby, wyjściowa liczba rzutów SM oraz wyjściowy wynik EDSS. Tym niemniej obserwowano różnice w efektach terapeutycznych uzyskiwanych w grupach kontrolnych (placebo) badań dla poszczególnych leków, które przy założeniu homogeniczności populacji powinny być zbliżone.

W tej sytuacji porównanie pomiędzy lekami przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszym etapie zestawiono wyniki oceny każdego z leków względem placebo (Rozdz. 6.2.1). W drugim etapie przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC (Rozdz. 6.2.2), mając na uwadze, że pomimo pewnej różnorodności między badaniami jest to najlepszy dostępny sposób ilościowego przedstawienia względnej efektywności natalizumabu.

W niniejszej analizie wyniki dla poszczególnych preparatów IFNB przedstawiono w sposób zbiorczy, co nie stanowi ograniczenia niniejszej analizy, gdyż wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych [56, 57], jak i opinie ekspertów klinicznych [58–61] wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo różnych preparatów interferonu beta. Podejście takie jest również

zgodne z zaleceniami praktyki klinicznej oraz zapisami programu lekowego, które traktują różne preparaty interferonu beta równorzędnie. [21, 40, 62, 63]

6.2.1. Porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami

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

6.2.1.1. Rzuty SM

Analiza średniego rocznego wskaźnika rzutów w 2-letnim horyzoncie czasowym w populacji ogólnej wskazała na istotną statystycznie przewagę wszystkich ocenianych interwencji nad PLC, przy czym największą różnicę obserwowano w przypadku NAT (Tabela 68). W przypadku pozostałych interwencji wartości te utrzymywały się na zbliżonym poziomie (0,21–0,28) i były około dwukrotnie niższe niż te, które obserwowano w grupie NAT. Największe korzyści odnotowano w podgrupie RES otrzymującej NAT.

Tabela 68.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do średniego rocznego wskaźnika rzutów (dane ciągłe)

Porównanie	Liczba badań (N)	Grupa badana	Grupa kontrolna	MD [95%CI]	
		Średnia (SD)	Średnia (SD)		
Roczny wskaźnik rzutów					
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	0,23 (0,57)	0,73 (1,13)	-0,50 [-0,63; -0,37]
	RES	1 (209)	0,28 (bd)	1,46 (bd)	-1,18 [-1,88; -0,48]
FNG vs PLC	Ogólna	2 (1556)	0,19 (bd)	0,40 (bd)	-0,21 [-0,26; -0,15]
	RES	1 (85)	0,24 (0,43)	0,74 (0,92)	-0,50 [-0,82; -0,18]
IFNB vs PLC		2 (528)	0,74 (bd)	1,01 (bd)	-0,28 [-0,55; -0,004]
GA vs PLC		1 (251)	0,59 (bd)	0,84 (bd)	-0,25 [bd]

Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutów SM oceniany w trakcie 2-letniego horyzontu czasowego był istotnie statystycznie wyższy dla wszystkich interwencji ocenianych względem PLC, z wyjątkiem GA, przy czym największą różnicą w sile interwencji (najwyższe wartości OR oraz najniższe wartości NNT) cechował się NAT (Tabela 69).

Żaden z ocenianych LMPCh nie prowadził do istotnej statystycznie redukcji odsetka pacjentów doświadczających 1 rzutu SM, natomiast NAT jako jedyny spośród porównywanych leków istotnie statystycznie zmniejszał szansę wystąpienia 2 rzutów SM. Z kolei w odniesieniu do odsetka pacjentów z co najmniej 3 rzutami choroby wszystkie preparaty (z wyjątkiem FNG, dla którego nie było dostępnych danych) okazały się skuteczne, przy czym również w tym przypadku największe korzyści

odnosili pacjenci leczeni NAT. Również odsetek pacjentów z rzutami wymagającymi podawania sterydów był najniższy w przypadku natalizumabu (Tabela 69).

Tabela 69.

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

Porównanie		Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT [95%CI]
Pacjenci wolni od rzutów						
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	454/627 (72%)	146/315 (46%)	3,04 [2,29; 4,03]	4 [4; 6]
	RES	1 (209)	105/148 (71%)	15/61 (34%)	7,49 [3,79; 14,82]	3 [2; 3]
FNG vs PLC		2 (1556)	564/783 (72%)	391/773 (51%)	2,53 [2,05; 3,12]	5 [4; 6]
IFNB vs PLC		3 (959)	178/573 (31%)	71/386 (18%)	2,10 [1,53; 2,89]	8 [6; 13]
GA vs PLC		2 (299)	56/150 (37%)	40/149 (27%)	1,61 [0,99; 2,63]	NS
Pacjenci z 1 rzutem SM						
NAT vs PLC		1 (942)	123/627 (20%)	65/315 (21%)	0,94 [0,67; 1,31]	NS
FNG vs PLC		bd	bd	bd	bd	bd
IFNB vs PLC		1 (172)	26/85 (31%)	26/87 (30%)	1,03 [0,54; 1,98]	NS
GA vs PLC		1 (48)	7/25 (28%)	3/23 (13%)	2,59 [0,58; 11,56]	NS
Pacjenci z 2 rzutami SM						
NAT vs PLC		1 (942)	36/627 (6%)	63/315 (20%)	0,24 [0,16; 0,38]	8 [6; 11]
FNG vs PLC		bd	bd	bd	bd	bd
IFNB vs PLC		1 (172)	15/85 (18%)	10/87 (11%)	1,65 [0,70; 3,91]	NS
GA vs PLC		1 (48)	3/25 (12%)	2/23 (9%)	1,43 [0,22; 9,44]	NS
Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM						
NAT vs PLC		1 (942)	14/627 (2%)	41/315 (13%)	0,15 [0,08; 0,28]	10 [7; 15]
FNG vs PLC		bd	bd	bd	bd	bd
IFNB vs PLC		2 (732)	117/458 (26%)	112/274 (41%)	0,45 [0,32; 0,62]	6 [5; 10]
GA vs PLC		2 (299)	24/150 (16%)	49/149 (33%)	0,40 [0,23; 0,69]	6 [4; 14]
Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów						
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	111/627 (18%)	134/315 (43%)	0,29 [0,21; 0,39]	4 [3; 5]
	RES	1 (209)	30/148 (20%)	36/61 (59%)	0,18 [0,09; 0,34]	3 [2; 5]
FNG vs PLC		bd	bd	bd	bd	bd
IFNB vs PLC		1 (560)	151/373 (40%)	105/187 (56%)	0,53 [0,37; 0,76]	7 [5; 15]
GA vs PLC		bd	bd	bd	bd	bd

6.2.1.2. Przebieg choroby wg EDSS

W populacji ogólnej wyniki analizy w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności, utrzymującej się przez okres 12 tygodni, wskazują na istotną statystycznie przewagę wszystkich interwencji ocenianych względem PLC, z wyjątkiem IFNB, dla którego wyniki znajdują się na granicy istotności statystycznej. Największą różnicą w sile interwencji (najniższe wartości OR i NNT) cechował się NAT (Tabela 70).

W populacji RES istotną statystycznie redukcję szansy utrwalenia progresji niesprawności obserwowano jedynie w badaniu dla NAT, podczas gdy dla FNG wynik ten nie przekroczył progu istotności statystycznej (Tabela 70).

Tabela 70.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności (dane dichotomiczne)

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT [95%CI]	
Utrwalona progresja nieprawności przez 12 tyg.						
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	107/627 (17%)	91/315 (29%)	0,51 [0,37; 0,70]	9 [6; 17]
	RES	1 (209)	21/148 (14%)	18/61 (29%)	0,40 [0,19; 0,81]	7 [4; 39]
FNG vs PLC	Ogólna	1 (843)	75/425 (18%)	101/418 (24%)	0,67 [0,48; 0,94]	16 [9; 97]
	RES	1 (85)	7/48 (15%)	8/37 (22%)	0,62 [0,20; 1,90]	NS
IFNB vs PLC	1 (560)	108/373 (29%)	69/187 (37%)	0,70 [0,48; 1,01]	NS	
GA vs PLC	2 (299)	31/150 (21%)	47/149 (32%)	0,56 [0,33; 0,95]	10 [5; 87]	

Ocena stopnia niesprawności wyrażona średnią zmianą wyniku w skali EDSS w 2-letnim horyzoncie czasowym wskazuje na istotną statystycznie przewagę większości ocenianych interwencji nad PLC. Jedynie w przypadku FNG różnica względem PLC nie osiągnęła progu istotności statystycznej. Największą różnicę w efekcie zdrowotnym obserwowano dla NAT, najmniejszą natomiast dla FNG (Tabela 71). Dane odnośnie całkowitej zmiany wyniku w skali EDSS były dostępne wyłącznie w populacji ogólnej.

Tabela 71.

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

Porównanie	Liczba badań (N)	Grupa badana		Grupa kontrolna		MD [95%CI]
		Średnia (SD)		Średnia (SD)		
Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS						
NAT vs PLC	1 (856)	0,04 (0,86)		0,41 (1,09)		-0,37 [-0,52; -0,22]
FNG vs PLC	2 (1556)	0,02 (0,95)		0,10 (1,07)		-0,09 [-0,18; 0,01]
IFNB vs PLC	2 (671)	0,06 (1,09)		0,37 (1,17)		-0,28 [-0,46; -0,11]

Porównanie	Liczba badań (N)	Grupa badana	Grupa kontrolna	MD [95%CI]
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	
GA vs PLC	1 (251)	-0,05 (1,13)	0,21 (0,99)	-0,26 [-0,52; 0,003] ^a

a) W badaniu raportowano istotną statystycznie zmianę ($p = 0,023$).

6.2.1.3. Zmiany w obrazie MRI

Analiza danych w populacji ogólnej w odniesieniu do nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych wskazała na znamienne statystycznie przewagę wszystkich ocenianych interwencji względem placebo, z wyjątkiem GA, dla którego nie było dostępnych danych (Tabela 73).

Korzyści związane ze zmniejszeniem częstości występowania zmian widocznych po wzmocnieniu Gd wykazano tylko w przypadku stosowania NAT oraz FNG, natomiast pod tym względem IFNB nie różnił się istotnie statystycznie od placebo. Największą różnicę w efekcie zdrowotnym obserwowano dla NAT (Tabela 72; Tabela 73).

Tabela 72.

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

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT [95%CI]
Pacjenci bez zmian widocznych po wzmocnieniu Gd					
NAT vs PLC	1 (942)	608/627 (97%)	227/315 (72%)	12,41 [7,38; 20,84]	5 [4; 6]
FNG vs PLC^a	1 (701)	331/369 (90%)	216/332 (65%)	4,68 [3,12; 7,01]	5 [4; 6]
IFNB vs PLC	1 (165)	59/83 (71%)	47/82 (57%)	1,83 [0,96; 3,49]	NS
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
Pacjenci bez nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI					
NAT vs PLC	1 (942)	360/627 (57%)	46/315 (15%)	7,88 [5,55; 11,19]	3 [3; 3]
FNG vs PLC	2 (1224)	320/634 (50%)	137/590 (23%)	3,37 [2,64; 4,32]	4 [4; 5]
IFNB vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd

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

Tabela 73.

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

Porównanie	Liczba badań (N)	Grupa badana		Grupa kontrolna		MD [95%CI]
		Średnia (SD)		Średnia (SD)		
Liczba zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu Gd						
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	0,1 (1,4)	1,2 (3,9)		-1,10 [-1,54; -0,66]
	RES	1 (209)	0,5 (2,8)	3,2 (7,4)		-2,70 [-4,61; -0,79]
FNG vs PLC ^a	Ogólna	1 (701)	0,20 (0,80)	1,10 (2,40)		-0,90 [-1,17; -0,63]
	RES	1 (bd)	0,55 (bd) ^b	1,29 (bd) ^b		bd [bd]
IFNB vs PLC		1 (165)	0,80 (2,00)	1,65 (4,35)		-0,85 [-1,89; 0,19]
GA vs PLC		bd	bd	bd		bd
Nowe lub powiększające się zmiany widoczne w obrazie MRI T2-zależnym						
NAT vs PLC	Ogólna	1 (942)	1,9 (9,2)	11,0 (15,7)		-9,10 [-10,98; -7,22]
	RES	1 (209)	4,2 (17,8)	19,1 (23,6)		-14,90 [-21,48; -8,32]
FNG vs PLC ^a	Ogólna	2 (1224)	2,42 (7,22)	9,42 (13,48)		-7,02 [-8,24; -5,79]
	RES	1 (bd)	6,30 (bd) ^b	17,23 (bd) ^b		bd [bd]
IFNB vs PLC		1 (158)	3,20 (3,60)	4,80 (4,40)		-1,60 [-2,85; -0,35]
GA vs PLC		bd	bd	bd		bd

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

b) Nie podano rodzaju zmiennej.

6.2.1.4. Utrata z badania

W populacji ogólnej odsetek pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny w 2-letnim horyzoncie czasowym był znamienne statystycznie niższy w grupie FNG w porównaniu z grupą PLC. W przypadku pozostałych interwencji różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Wykazano również, że IFNB w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zwiększa szansę wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w 2-letnim okresie obserwacji, natomiast wyniki analizy dla pozostałych porównań wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 74).

Tabela 74.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do utraty z badania

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Utrata z badania ogółem					
NAT vs PLC	1 (942)	52/675 (8%)	34/315 (11%)	0,75 [0,47; 1,18]	NS
FNG vs PLC	2 (1556)	142/783 (18%)	186/773 (24%)	0,70 [0,54; 0,89]	NNT = 17 [11; 53]
IFNB vs PLC	2 (807)	41/497 (8%)	33/310 (11%)	0,96 [0,58; 1,59]	NS
GA vs PLC	1 (251)	19/125 (15%)	17/126 (13%)	1,15 [0,57; 2,33]	NS

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Utrata z powodu AEs					
NAT vs PLC	1 (942)	15/627 (2%)	6/315 (2%)	1,26 [0,48; 3,29]	NS
FNG vs PLC	2 (1556)	35/783 (5%)	34/773 (4%)	1,02 [0,63; 1,65]	NS
IFNB vs PLC	3 (1108)	22/655 (3%)	4/453 (1%)	4,66 [1,60; 13,55]	NNH = 33 [21; 83]
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd

6.2.1.5. Działania niepożądane ogółem

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem oraz ciężkie działania niepożądane, raportowano tylko w badaniach dotyczących NAT i FNG. W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy aktywną terapią a grupą kontrolną. Działania niepożądane będące przyczyną zaprzestania leczenia częściej obserwowano w grupie IFNB niż w ramieniu PLC, natomiast dla pozostałych porównań dla których dostępne były dane, różnica pomiędzy grupami nie przekroczyła progu istotności statystycznej (Tabela 75).

Wyniki analizy szczegółowych danych z zakresu bezpieczeństwa terapii NAT przedstawiono w Rozdz. 6.1.1, natomiast w przypadku pozostałych interwencji w Aneksie.

Tabela 75.

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

Porównanie	Liczba badań (N)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
AEs ogółem					
NAT vs PLC	1 (924)	596/627 (95%)	300/312 (96%)	0,77 [0,39; 1,52]	NS
FNG vs PLC	2 (1556)	751/783 (96%)	730/773 (94%)	1,39 [0,87; 2,22]	NS
IFNB vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
Ciężkie AEs					
NAT vs PLC	1 (942)	119/627 (19%)	75/312 (24%)	0,74 [0,53; 1,03]	NS
FNG vs PLC	2 (1556)	96/783 (12%)	101/773 (13%)	0,93 [0,69; 1,25]	NS
IFNB vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd
AEs prowadzące do przerwania terapii					
NAT vs PLC	1 (942)	38/627 (6%)	13/312 (4%)	1,48 [0,78; 2,83]	NS
FNG vs PLC	2 (1556)	98/783 (13%)	69/773 (9%)	1,40 [0,72; 2,73]	NS
IFNB vs PLC	1 (560)	15/373 (4%)	2/187 (1%)	3,88 [0,88; 17,13]	NNH = 33 [18; 211]
GA vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd

6.2.2. Porównanie pośrednie metodą MTC

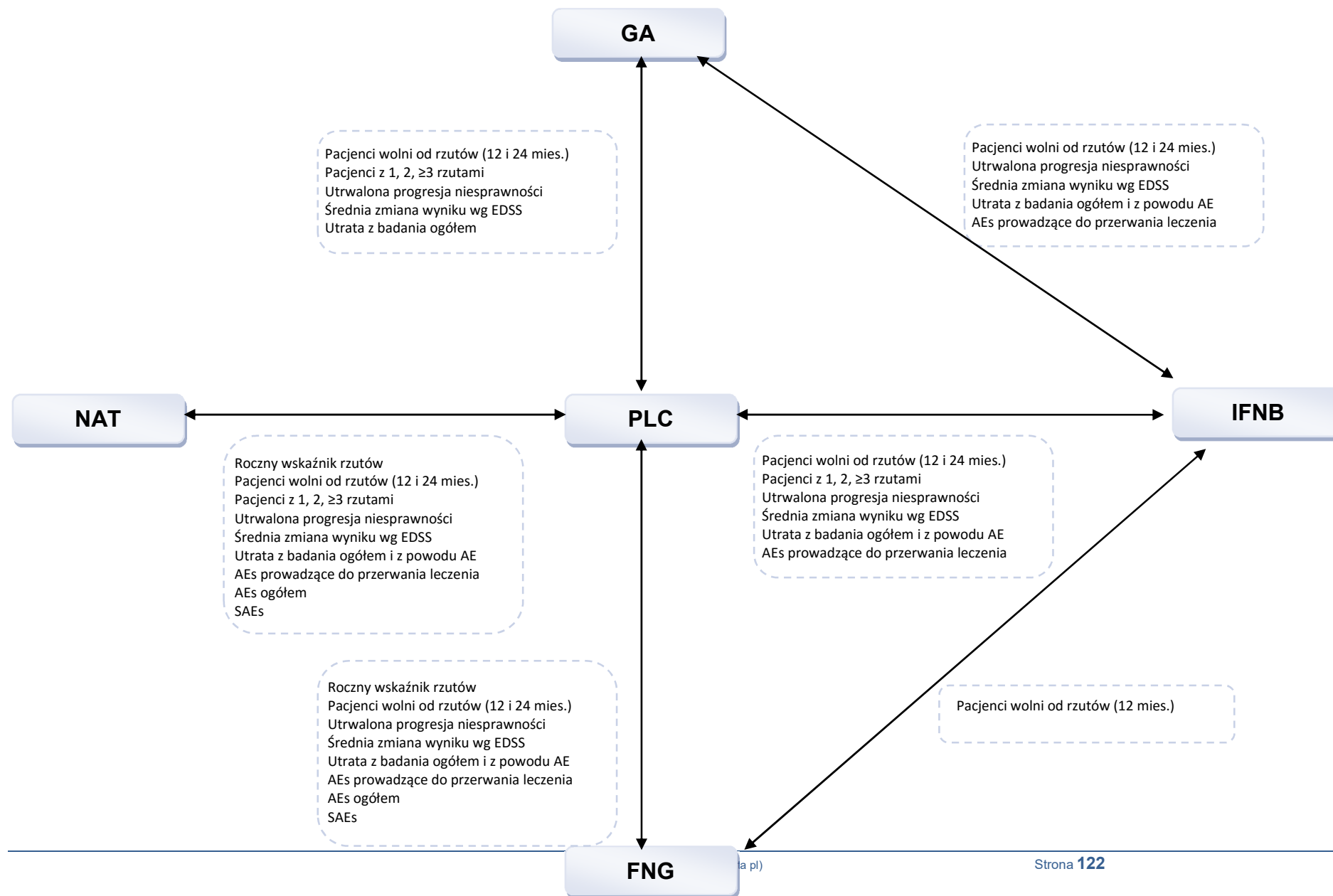
Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MTC przeprowadzono w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych takich jak: średnia zmiana EDSS, odsetek pacjentów wolnych od rzutów w okresie 12 oraz 24 mies., odsetek pacjentów z progresją niesprawności utrwaloną przez co najmniej 12 tyg. Ponadto w zakresie profilu bezpieczeństwa porównanie pośrednie NAT przeprowadzono dla utraty z badania ogółem, utraty z powodu AEs, a także działań niepożądanych wykluczających dalsze przyjmowanie leku, występowania działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych.

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

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

Rysunek 3.

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



6.2.2.1. Rzuty choroby

NAT w porównaniu z FNG w sposób istotny statystycznie zmniejsza średni roczny wskaźnik rzutów SM, natomiast nie stwierdzono różnic pomiędzy interwencjami odnośnie odsetka pacjentów wolnych od rzutów zarówno po 12 miesiącach, jak również w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę, że roczna częstość wszystkich rzutów w najlepszy sposób odzwierciedla wpływ interwencji na szansę ich wystąpienia, uprawnione jest wnioskowanie, że natalizumab cechuje się korzystniejszym wpływem na redukcję częstości rzutów niż fingolimod (Tabela 76).

NAT w porównaniu z pozostałymi komparatorami (IFNB oraz GA) istotnie statystycznie zwiększa szansę pozostania wolnym od rzutu w 24-mies. horyzoncie czasowym, a jednocześnie istotnie statystycznie zmniejsza odsetek pacjentów z 2 (tylko w przypadku IFNB) oraz ≥ 3 rzutami SM. Pomimo braku możliwości porównania pośredniego w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów, dostępne dane (dla odsetka pacjentów bez rzutów oraz odsetka pacjentów z 2 oraz ≥ 3 rzutami) pozwalają pośrednio wnioskować, że w zakresie redukcji częstości rzutu choroby NAT jest opcją bardziej skuteczną niż IFNB oraz GA (Tabela 76).

Tabela 76.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do rzutów choroby (OR [95%CI])

Punkt końcowy		NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Roczny wskaźnik rzutów		bd	MD = -0,32 [-0,46; -0,17] ^a	bd
Odsetek pacjentów	Bez rzutów (12 mies.)	1,41 [0,95; 2,09]	0,88 [0,59; 1,30]	1,59 [0,96; 2,64]
	Bez rzutów (24 mies.)	1,56 [1,05; 2,30]	1,20 [0,84; 1,71]	1,55 [1,03; 2,34]
	z 1 rzutem	0,91 [0,44; 1,90]	bd	0,33 [0,06; 1,66]
	z 2 rzutami	0,14 [0,05; 0,39]	bd	0,15 [0,02; 1,30]
	z ≥ 3 rzutami	0,33 [0,16; 0,67]	bd	0,39 [0,17; 0,90]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii, chyba że zaznaczono inaczej.
a) MD [95%CI].

6.2.2.2. Przebieg choroby wg EDSS

Wyniki porównania pośredniego metodą MTC wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie szansy wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności w przebiegu SM w trakcie 24 mies. terapii. Z kolei nasilenie niesprawności w przebiegu SM mierzone całkowitą średnią zmianą wyniku EDSS obserwowaną w 2-letnim horyzoncie czasowym było istotnie statystycznie niższe u pacjentów stosujących NAT w porównaniu z FNG, natomiast nie różniło się znamienie statystycznie od pozostałych opcji terapeutycznych, czyli IFNB oraz GA (Tabela 77).

Tabela 77.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do progresji niesprawności w przebiegu SM wg EDSS

Punkt końcowy	Wyniki porównania pośredniego: OR / MD [95% CI]		
	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Utrwalona progresja niesprawności	OR = 0,76 [0,48; 1,19]	OR = 0,75 [0,47; 1,20]	OR = 0,83 [0,52; 1,33]
Średnia zmiana wyniku EDSS	MD = -0,07 [-0,28; 0,14]	MD = -0,28 [-0,46; -0,11]	MD = -0,15 [-0,38; 0,08]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii.

6.2.2.3. Utrata z badania

Wyniki porównania pośredniego metodą MTC wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami w zakresie utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu działań niepożądanych (Tabela 78).

Tabela 78.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do utraty pacjentów z badania

Punkt końcowy	Wyniki porównania pośredniego: OR [95% CI]		
	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Utrata z badania ogółem	0,80 [0,43; 1,48]	1,08 [0,64; 1,81]	0,62 [0,33; 1,18]
Utrata z badania z powodu AEs	0,25 [0,06; 1,11]	1,30 [0,43; 3,90]	0,21 [0,04; 1,19]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii.

6.2.2.4. Działania niepożądane

Wyniki porównania pośredniego metodą MTC wskazały na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami w zakresie szansy wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych wykluczających dalsze przyjmowanie leku (Tabela 79).

Tabela 79.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii

Punkt końcowy	Wyniki porównania pośredniego: OR [95% CI]		
	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
AEs	bd	0,54 [0,23; 1,24]	bd
SAEs	bd	0,80 [0,51; 1,24]	bd
AEs prowadzące do przerwania terapii	0,31 [0,05; 1,81]	1,03 [0,50; 2,14]	0,38 [0,06; 2,44]

6.3. Porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami w populacji docelowej

Wyniki porównania pośredniego dla populacji ogólnej wykorzystano przy wnioskowaniu o względną efektywność NAT oraz aktywnych komparatorów w populacji JCV (+), zarówno w grupie RES oraz

SOT, zgodnie z założeniem, że kierunek wnioskowania statystycznego w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach będzie zbliżony.

6.3.1. Populacja JCV (+)

Ze względu na fakt, iż dane odnośnie skuteczności leków w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV dostępne są wyłącznie dla NAT, przeprowadzenie porównania pośredniego w tej grupie chorych nie było możliwe. Jednakże w przeprowadzonej analizie w podgrupach pacjentów JCV (+) i JCV (-) wykazano brak istotnej statystycznie interakcji pomiędzy grupami w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów SM, odsetka pacjentów z rzutem SM, odsetka pacjentów z utrwaloną progresją niesprawności w przebiegu SM, jak również zmian w obrazie MRI (Rozdz. 6.1.4). Oznacza to, że efekty obserwowane w populacji ogólnej odnoszą się również do wskazanych subpopulacji.

6.3.2. Populacja RES

W celu wykazania, że względne różnice pomiędzy poszczególnymi lekami uzyskane w populacji ogólnej będą zachowane również w populacji RES, przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której przedstawiono dane dla NAT i FNG pochodzące z populacji RES, natomiast dane dla pozostałych komparatorów z populacji ogólnych (wobec braku danych dla subpopulacji RES).

Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie weryfikacyjnej przeprowadzonej przez brytyjską agencję HTA (NICE), takie ograniczone wnioskowanie o względnej skuteczności NAT i wybranych komparatorów w populacji RES na podstawie danych z populacji ogólnych mieści się w granicach dopuszczalnego błędu. [180] NICE wskazał, że we wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu na populacje ogólne składali się pacjenci RES, co wynika bezpośrednio z charakterystyk wyjściowych prób badanych, w których średnia roczna częstość rzutów przed rekrutacją przekraczała jeden (patrz Rozdz. 5.2.7.2, Tabela 19). Na podstawie kierunku obserwacji wyników uzyskanych w populacji RES z badania dla NAT i FNG, a także przy dodatkowym założeniu, że w przypadku leków o nieznanym mechanizmie działania w SM (IFNB) nie ma podstaw do wnioskowania o rozbieżnym wpływie terapii na przebieg choroby u pacjentów RES i w populacji ogólnej, uznano, że efekty zdrowotne uzyskiwane w populacji ogólnej będą reprezentatywne (co najmniej porównywalne) dla populacji RES.

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

Należy zwrócić uwagę, że w populacji RES redukcja rocznego wskaźnika rzutów w wyniku zastosowania NAT była numerycznie większa (MD = -1,18 [-1,88; -0,48]) niż w przypadku stosowania FNG (MD = -0,50 [-0,82; -0,18]). Uzyskany wynik porównania pośredniego dla porównania NAT względem FNG nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (MD = -0,68 [-1,45; 0,09]), co

najprawdopodobniej związane jest z małą liczebnością próby badanej dla FNG (N = 85), a w konsekwencji niską precyzją wyniku.

Tabela 80.

Wyniki porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów w populacji RES

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

a) Z uwagi na brak wystarczających danych do przeprowadzenia MTC analizę porównawczą w tym punkcie końcowym przeprowadzoną metodą Büchera.

b) Wynik z populacji ogólnej, brak danych dla populacji RES.

6.3.3. Populacja SOT

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

W wyniku uzupełniającego przeszukania literatury odnaleziono trzy badania dla natalizumabu (Prosperini 2012, Lanzillo 2012, Rio 2012), w których populację stanowili pacjenci po niepowodzeniu LMPCh. [181–183] Dodatkowo przy ocenie skuteczności natalizumabu w populacji SOT uwzględniono również wyniki rejestru TOP. [1] Wszystkie wymienione prace pod względem metodologicznym stanowiły obserwacyjne próby kliniczne. W przypadku fingolimodu dane porównujące efektywność kliniczną tego leku w I linii oraz II linii leczenia pochodzą z badań RCT (FREEDOMS oraz TRANSFORMS), w których uczestniczyła populacja mieszana pod względem wcześniejszego stosowania LMPCh (wyniki analizy w warstwach przeprowadzonej przez autorów badania). [135, 155] Efektywność FNG względem innych schematów terapeutycznych w II linii leczenia SM oceniono również na podstawie badania obserwacyjnego (He 2015). [184] Ponadto, przeprowadzono ocenę skuteczności terapii II linii z zastosowaniem NAT i FNG, po niepowodzeniu terapii LMPCh u pacjentów z RRSM w oparciu o dwa badania obserwacyjne (Gajofatto 2014 oraz Braune 2013). [185, 186]

Ocenę skuteczności terapii II linii z zastosowaniem poszczególnych leków przeprowadzono w odniesieniu do rocznej częstości rzutów SM, który jest istotnym klinicznie punktem końcowym. We wszystkich analizowanych przypadkach wielkość efektu zdrowotnego, wyrażona procentową redukcją rocznej częstości rzutów, w populacji SOT była zbliżona do tej obserwowanej w populacji ogólnej (I linia). Nie zaobserwowano, aby pacjenci stosujący poszczególne interwencje w II linii leczenia osiągnęli istotnie gorsze bądź lepsze efekty terapeutyczne niż chorzy nieleczeni LMPCh (Tabela 81).

Tabela 81.
Porównanie efektywności klinicznej NAT oraz FNG stosowanych w I linii leczenia względem II linii leczenia w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów SM

Interwencja	Badanie (N)	I linia (populacja ogólna)			II linia (populacja SOT)		
		PRZED	PO	MD%	PRZED	PO	MD%
NAT	TOP (2650)	1,99 ^a	0,18	-91%	1,99 ^a	0,22 / 0,31 ^b	-89% / -84% ^b
	Lanzillo 2012 (50)	x	x	x	1,66	0,42	-75%
	Putzki 2009 (31)	x	x	x	2,1	0,2 ^c	-90%
FNG	FREEDOMS (425)	1,5 ^a	0,14	-91%	1,5 ^a	0,25	-83%
	TRANSORMS (431)	1,5 ^a	0,15	-90%	1,5 ^a	0,26	-90%

a) ARR w populacji łącznej.

b) Pacjenci po niepowodzeniu 1 LMPCh / ≥ 2 LMPCh.

c) 2 pacjentów zakończyło terapię NAT po 9 mies. i nie zostali uwzględnieni w analizie.

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

Skuteczność poszczególnych schematów oceniano w odniesieniu do stopnia kontroli objawów choroby, mierzonych wskaźnikami klinicznymi (rzuty i progresja niesprawności) oraz radiologicznymi (zmiany w obrazie MRI). Po 12 miesiącach terapii zaobserwowane różnice faworyzowały wprawdzie NAT, ale nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, natomiast po 24 miesiącach terapii stwierdzono istotną statystycznie przewagę NAT nad grupą kontrolną odnośnie objawów klinicznych oraz radiologicznych (Tabela 82).

Tabela 82.
Porównanie efektywności NAT względem innych schematów terapeutycznych (SWI) w II linii leczenia SM

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

W pracy Lanzillo 2012 retrospektywnie oceniano skuteczność NAT w II linii leczenia. Do badania zakwalifikowano 50 pacjentów z RRRSM, nieskutecznie leczonych ≥ 1 LMPCh. W analizowanej

populacji w trakcie wcześniejszej terapii I linii nie uzyskano istotnej statystycznie redukcji rocznej częstości rzutów oraz obserwowano nasilenie choroby mierzone wskaźnikiem EDSS.

Po 12 miesiącach terapii NAT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów, zwiększenie odsetka pacjentów wolnych od rzutów, stabilizację wyniku EDSS oraz wzrost odsetka pacjentów wolnych od zmian widocznych w obrazach MRI (Tabela 83).

Tabela 83.
Porównanie efektywności NAT w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym względem terapii LMPCh u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh

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

a) Średnia.

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

c) Mediana.

W badaniu Rio 2012 retrospektywnie oceniano skuteczność różnych LMPCh u pacjentów skutecznie leczonych LMPCh, jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą IFNB lub GA w dłuższym horyzoncie czasowym. Do badania zakwalifikowano łącznie 923 pacjentów, spośród których u 180 konieczna była zmiana dotychczasowej terapii. U 52 chorych dokonano zmiany IFNB/GA na NAT. [183] U wszystkich chorych, u których dokonano zmiany terapii, po ok. 4 latach obserwowano istotną statystycznie redukcję rocznego wskaźnika rzutów, jak również zwiększenie odsetka pacjentów wolnych od rzutów (Tabela 84).

Tabela 84.
Porównanie efektywności NAT względem terapii LMPCh u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh (Rio 2012)

Punkt końcowy	Schemat leczenia	N	Przed	I linia OB = 3,4 (2,7) roku ^a	II linia OB = 4,2 (2,7) roku ^a
Roczny wskaźnik rzutów ^a	IFNB → IFNB	65	1,1 (0,6)	0,9 (0,8)	0,27 (0,4) ^b
	IFNB → GA	14	1,2 (0,7)	1,1 (0,7)	0,25 (0,4) ^b
	GA → IFNB	11	1,1 (0,4)	0,82 (0,6)	0,16 (0,3) ^b
	LMPCh → MTX	38	1,6 (0,7)	1,3 (0,80)	0,34 (0,4) ^b
	LMPCh → NAT	52	1,3 (0,5)	0,94 (0,4) ^c	0,04 (0,1) ^b
Pacjenci wolni od rzutów	IFNB → IFNB	65	bd	13	61 ^b

Punkt końcowy	Schemat leczenia	N	Przed	I linia OB = 3,4 (2,7) roku ^a	II linia OB = 4,2 (2,7) roku ^a
[%]	IFNB → GA	14	bd	7	64 ^b
	GA → IFNB	11	bd	18	73 ^b
	LMPCh → MTX	38	bd	0	42 ^b
	LMPCh → NAT	52	bd	0	81 ^b

a) Średnia (SD).

b) p < 0,05 względem I linii.

c) p < 0,05 względem okresu przed leczeniem.

W badaniu Braune 2013 i Gajofatto 2014 przeprowadzono porównanie skuteczności NAT i FNG stosowanych w II linii leczenia SM. W pracy Braune 2013 analizowano 427 pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie LMPCh przez co najmniej rok, u których rozpoczęto terapię NAT lub FNG. Oceniano skuteczność kliniczną obu leków podczas 12-miesięcznego leczenia. [186] W badaniu Gajofatto 2014 oceniono skuteczność terapii II linii z zastosowaniem NAT i FNG u 87 pacjentów z RRSM. [185] Wykazano, że zarówno NAT, jak i FNG mają pozytywny wpływ na przebieg RRSM w zakresie stabilizacji EDSS oraz redukcji nawrotów.

Tabela 85.
Porównanie efektywności NAT względem FNG w II linii leczenia SM

Badanie (N)	Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT		FNG		NAT vs FNG (p)
			Przed	Po	Przed	Po	
Braune 2013 (427)	Liczba rzutów ^a	12	0,56	0,06	0,25	0,1	NS
	Pacjenci wolni od rzutów i progresji niesprawności ^b [%]	12	x	62,03	x	71,05	NS
	Wynik EDSS ^a	12	3,28	3,15	2,31	2,17	NS
Gajofatto 2014 (87)	Roczny wskaźnik rzutów	12	2	0,1	1	0,3	0,09
		25 ^a	2	0,1	1	0,3	0,09
	Pacjenci wolni od rzutów SM [%]	12	bd	86	bd	71	0,13
	Wynik EDSS ^d	12	3	2,5	2,5	2	0,03
18		3	2	2,5	2	0,16	

a) Średnia.

b) Na podstawie estymacji Kaplana-Meyera.

c) Mediana.

d) Na podstawie estymacji Kaplana-Meiera zaobserwowano trend wskazujący na krótszy czas do wystąpienia pierwszego ataku u pacjentów leczonych FNG w porównaniu do pacjentów leczonych NAT (p=0,08)

W retrospektywnym badaniu He 2015 porównano skuteczność różnych strategii terapeutycznych stosowanych w II linii leczenia SM. Do badania zakwalifikowano 527 pacjentów z RRSM, u których wcześniejsza terapia z zastosowaniem IFNB lub GA zakończyła się niepowodzeniem. Grupę badaną stanowili pacjenci, którzy w II linii leczenia byli FNG. W grupie kontrolnej uczestniczyli pacjenci, u których wcześniejszą terapię zastąpiono (ang. *switch*, SWI) innym niż FNG lekiem immunomodulującym (IFNB lub GA). Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,1 miesiący (3–80).

Skuteczność poszczególnych schematów oceniano w odniesieniu do stopnia kontroli objawów choroby, mierzonych wskaźnikami klinicznymi (rzuty, progresja choroby). Wyniki wykazały, że FNG jest bardziej skuteczny niż inne LMPCh (IFNB lub GA) w kontrolowaniu rzutów choroby i redukuje progresję niesprawności. [184]

Tabela 86.
Porównanie efektywności FNG względem innych schematów terapeutycznych (SWI) w II linii leczenia SM

Punkt końcowy	FNG = 148	SWI = 379	HR [95%CI]	p
Brak rzutów SM	58 ^a	139 ^a	0,74 [0,56; 0,98]	0,04
Progresja niepełnosprawności	75 ^a	183 ^a	0,53 [0,31; 0,91]	0,02
Regresja niepełnosprawności	67	185	2,0 [1,2; 3,3]	0,005
Roczna częstość rzutów	0,31 (0,59) ^b	0,42 (0,68) ^b	0,10 [0,02; 0,19]^c	0,009

a) Liczba pacjentów z grupy ryzyka.

b) Średnia (SD).

c) Różnica między grupami.

6.4. Wpływ stosowania się do zaleceń terapeutycznych na efektywność kliniczną terapii

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

Adherence i *persistence* poszczególnych LMPCh oceniono na podstawie czterech badań (Bergvall 2014, Gudesblatt 2013, Halpern 2011, Kalincik 2015). [187–190]

W pracy Bergvall 2014 analizie porównawczej poddano stopień przestrzegania zaleceń lekarskich w trakcie terapii FNG, NAT, IFNB oraz GA, niezależnie od linii leczenia.

Dane w badaniu Bergvall 2014 zbierano w wyniku retrospektywnego przeszukania bazy danych PharMetrics Plus™, prowadzonej w ramach narodowego systemu ubezpieczenia. Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z SM stosujący LMPCh w latach 2010–2011. Pacjentów wykluczano z badania, jeśli w momencie włączenia leczenia byli więcej niż jednym LMPCh. Zebrane informacje pochodzą łącznie od 3750 pacjentów. *Persistence* definiowano poprzez liczbę dni, w trakcie których pacjent regularnie przyjmował lek, do momentu przerywania terapii (przerwa pomiędzy przyjęciem kolejnych dawek dłuższa niż 60 dni oznaczała przerywanie terapii) lub rozpoczęcia terapii innym LMPCh albo do czasu, w którym pozyskanie danych nie było już możliwe, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpiło jako pierwsze. Stopień *adherence* mierzono za pomocą współczynnika MPR (ang. *Medical Possession Ratio*, MPR), oraz PDC (ang. *Proportion of Days Covered*, PDC). MPR oznacza łączną liczbę dni, w których chory posiadał lek, do liczby dni między pierwszą a ostatnią preskrypcją leku, uwzględniając dni, w których chory posiadał lek po zrealizowaniu ostatniej recepty. PDC określa

iloraz liczby dni, w które pacjent posiadał lek, do całkowitego okresu terapii. MPR lub PDC wynoszący co najmniej 80% oznacza stosowanie się do zaleceń lekarskich.

Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci poddani terapii NAT istotnie statystycznie częściej stosowali się do zaleceń terapeutycznych w porównaniu z pacjentami poddanymi leczeniu IFNB, czy GA. Przejawiało się to zarówno niższą liczbą pacjentów, którzy przegrali terapię, jak również lepszym MPR oraz PDC. Z kolei w porównaniu z FNG odsetek pacjentów niestosujących się do zaleceń terapeutycznych oraz przerywających terapię był istotnie statystycznie wyższy w grupie NAT (Tabela 87). [188]

Tabela 87.
Wyniki dotyczące stosowania się do zaleceń lekarskich i zaprzestania leczenia u pacjentów poddanych leczeniu SM (Bergvall 2014)

Porównanie	NAT: n/N (%)	FNG/IFNB/GA: n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p
Liczba pacjentów, którzy nie osiągnęli MPR >80%						
NAT vs FNG		55/889 (6,2)	1,90 [1,20; 3,01]	0,05 [0,01; 0,09]	20 [11; 100]	0,0103
NAT vs IFNB	32/287 (11,3)	160/1341 (11,9)	0,93 [0,62; 1,39]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd
NAT vs GA		147/1233 (11,9)	0,93 [0,62; 1,39]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd
Liczba pacjentów, którzy nie osiągnęli PDC >80%						
NAT vs FNG		92/889 (10,3)	1,40 [0,94; 2,09]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	NS
NAT vs IFNB	40/287 (14,0)	200/1341 (14,9)	0,92 [0,64; 1,33]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd
NAT vs GA		196/1233 (15,9)	0,86 [0,59; 1,24]	-0,02 [-0,06; 0,03]	NS	bd
Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia na 60 dni						
NAT vs FNG		248/889 (27,9)	1,65 [1,25; 2,19]	0,11 [0,05; 0,17]	8 [5; 21]	0,0002
NAT vs IFNB	112/287 (39,0)	586/1341 (43,7)	0,82 [0,64; 1,07]	-0,05 [-0,11; 0,02]	NS	bd
NAT vs GA		487/1233 (39,5)	0,98 [0,75; 1,28]	-0,005 [-0,07; 0,06]	NS	bd

W badaniu Kalincik 2015 oceniano *persistence* u pacjentów stosujących NAT oraz FNG. Dane zbierano w wyniku retrospektywnego przeszukania bazy danych rejestracji MSBase obejmującego niemal 26 tys. pacjentów z 26 krajów. Populację docelową stanowili pacjenci stosujący NAT lub FNG, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą IFNB lub GA. Zebrane dane pochodzą od 792 pacjentów. *Persistence* definiowano, jako czas do cenzorowania /przerwania leczenia zgodnie z modelem proporcjonalnego hazardu (*weighted frailty proportional hazards model*). [190]

Mediana horyzontu czasowego analizy wyniosła 21 mies. Wyniki analizy w 2-letnim horyzoncie czasowym wskazują, iż odsetek pacjentów przerywających terapię był porównywalny w trakcie terapii NAT oraz FNG i wynosił 27% vs 31% (p = 0,9). [190]

Dane dotyczące porównania NAT i FNG odnośnie stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych oraz przerywania terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej są nieliczne.

Wyniki uzyskane w pracy Bergvall 2014 oraz Kalincik 2015 odnośnie przerywania terapii za pomocą NAT i FNG nie są zgodne, co sugeruje, iż zagadnienie to wymaga dalszych badań.

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

Mediana horyzontu czasowego analizy wyniosła 389,5 dnia. Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci poddani terapii NAT istotnie statystycznie częściej stosowali się do zaleceń terapeutycznych w porównaniu z pacjentami poddanymi leczeniu IFNB oraz GA. Przejawiało się to zarówno lepszym średnim MPR, jak też wyższą średnią liczbą dni pozostawania na terapii. Odpowiednio również odsetki pacjentów z lepszym *adherence* oraz *persistence* były istotnie statystycznie wyższe, gdy otrzymywaną terapię stanowił NAT, a nie GA czy IFNB ($p \leq 0,05$; Tabela 88; Tabela 89). [189]

Tabela 88.
Wyniki dotyczące MPR i kontynuowania terapii u pacjentów poddanych leczeniu SM w II linii

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

Tabela 89.

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

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

Z kolei w pracy Gudesblatt 2013 oceniono *adherence* na podstawie retrospektywnej analizy danych dotyczących 261 pacjentów z SM leczonych NAT. Na podstawie oceny częstości administracji leku, początkowo w 6-miesięcznych przedziałach czasowych, a następnie w odstępach rocznych, określono średnią liczbę infuzji otrzymywanych co 28 dni przez okres 5 lat. Odsetek pacjentów przyjmujących NAT 0,8–1 infuzji/28 dni wynosił 90% w 1 i 2 roku terapii oraz 95% w latach 3–5. [187]

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI PACJENTÓW LECZONYCH PRZEZ >5 LAT

7.1. Wyniki dla NAT

7.1.1. Rzuty choroby

W badaniach TOP, Prosperini 2015 i STARTA MS rzuty choroby definiowane były jako wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z aktywnością SM, trwającego co najmniej 24 godz., przy braku gorączki, po którym nastąpił 30-dniowy okres stabilizacji lub poprawy.

W badaniu TOP, w pierwszym roku terapii NAT, zaobserwowano wyraźny spadek rocznego wskaźnika rzutów, po czym wartość ta w kolejnych latach utrzymywała się na podobnym poziomie. W 5-letnim horyzoncie czasowym utrzymywała się istotna statystycznie redukcja częstości rzutów SM względem wartości początkowej ($p < 0,0001$) (Tabela 90). Efekt ten, był szczególnie widoczny w grupie pacjentów z wyjściowym EDSS < 3 pkt. oraz u pacjentów z maksymalnie 1 rzutem w roku poprzedzającym przystąpienie do badania (Tabela 91). Skumulowane prawdopodobieństwo pozostania bez nawrotu choroby w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosiło 44,4% (Tabela 95).

Zarówno w badaniu Prosperini 2015, jak również STRATA MS, roczny wskaźnik rzutów był niższy w grupie kontynuującej terapię NAT przez okres ≥ 60 mies. niż w grupie, w której przerwano leczenie NAT (Tabela 92). W pracy STRATA MS mniejszą częstość rzutów SM obserwowano również u pacjentów, którzy w ramach badań RCT otrzymywali NAT w porównaniu do chorych, którzy pierwotnie przez okres 1–2 lat otrzymywali PLC lub/i inny LMPCh (Tabela 93).

W badaniu STRATA MS roczny wskaźnik rzutów u chorych kontynuujących terapię NAT przez około 8 lat był istotnie statystycznie niższy u pacjentów z brakiem aktywności choroby niż w grupie pacjentów z aktywną chorobą na początku badania (Tabela 94).

Dodatkowo wyniki dotyczące długookresowej skuteczności NAT w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak przeciwciał anti-JCV przedstawiono w Rozdz. 6.1.5.

Tabela 90.
Wyniki długoterminowej skuteczności natalizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby (dane ciągłe) na podstawie badania TOP

Badanie	OB [mies.]	NAT		G
		N	Średnia (SD)	
Roczny wskaźnik rzutów ogółem				

Badanie	OB [mies.]	NAT		G
		N	Średnia (SD)	
Roczny wskaźnik rzutów ogółem				
TOP	Baseline	4821	1,99 (1,4) ^a	N
	0–12	4821	0,30 (0,5) ^a	N
	12–24	3433	0,25 (bd)	N
	24–36	2224	0,24 (bd)	N
	36–48	1000	0,21 (bd)	N
	48–60	355	0,24 (0,7) ^a	N
	0–60	4821	0,31 (bd) ^b	N

a) Obliczenia własne na podstawie danych z wykresu.

b) Istotna statystycznie redukcja względem *baseline*.

Tabela 91.

Wyniki długoterminowej skuteczności natalizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów SM – analiza w podgrupach na podstawie badania TOP (dane ciągłe)

Kategoria	OB [mies.]	Podgrupa	NAT (N)	Średnia (SD)	Porównanie podgrup	G
Roczny wskaźnik rzutów ogółem						
Wyjściowy wynik EDSS	60	<3,0	1773	0,27 (bd)	<0,0001	N
		≥3,0	3024	0,33 (bd)		N
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku ^a	60	≤1	1713	0,23 (bd)	<0,0001	N
		>1	3108	0,38 (bd)		N

a) W ciągu roku przed skriningiem.

Tabela 92.

Wyniki porównania rocznego wskaźnika rzutów SM u pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do grupy przerywającej terapię (dane ciągłe)

Badanie	OB [mies.]	Kontynuacja terapii NAT		Przerwanie terapii NAT ^{a, b}		G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Roczny wskaźnik rzutów ogółem						
Prosperini 2015	12	196	0,09 (bd) ^c	122	0,15 (bd) ^c	N
	24	196	0,11 (bd) ^c	122	0,14 (bd) ^c	N
	36	196	0,19 (bd) ^c	122	0,52 (bd) ^c	N
	48	196	0,07 (bd) ^c	122	0,43 (bd) ^c	N
	60	196	0,07 (bd) ^c	122	0,29 (bd) ^c	N
	72	196	0,03 (bd) ^c	122	0,18 (bd) ^c	N
STRATA MS	12	632	0,21 (bd)	245	0,46 (bd)	N
	24	632	0,14 (bd)	168	0,28 (bd)	N
	36	632	0,15 (bd)	130	0,21 (bd)	N
	48	632	0,10 (bd)	101	0,18 (bd)	N
	60	632	0,11 (bd)	56	0,21 (bd)	N

a) W badaniu Prosperini 2015 mediana czasu trwania terapii NAT u pacjentów którzy przegrali terapię wynosiła 3,5 roku (2–5).

b) W badaniu STRATA MS przerwanie terapii odnosiło się do pacjentów, którzy przegrali leczenie przed 60 mies.

c) Dane z wykresu.

Tabela 93.
Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby raportowanego w badaniu STRATA MS (dane ciągłe)

Badanie	OB [mies.] ^a	Original NAT ^b		Original PLC ^c		p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Roczna częstość rzutów ogółem							
STRATA MS	12	709	0,22 (bd)	385	0,35 (bd)	<0,01	N
	24	579	0,15 (bd)	276	0,21 (bd)	NS	N
	36	517	0,15 (bd)	245	0,18 (bd)	NS	N
	48	502	0,09 (bd)	231	0,16 (bd)	NS	N
	60	475	0,11 (bd)	213	0,14 (bd)	NS	N
	0–72 ^b	709	0,13 (bd)	385	0,19 (bd)	<0,001	N

a) Okres obserwacji w badaniu STRATA MS.

b) Mediana liczby infuzji NAT z uwzględnieniem okresu leczenia w ramach wcześniejszych badań (RCT i ich przedłużenia) wynosiła 102 [4–127].

c) Mediana liczby infuzji NAT z uwzględnieniem okresu leczenia w ramach wcześniejszych badań (RCT i ich przedłużenia) wynosiła 57 [2–99].

Tabela 94.
Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby MS w podgrupach w zależności od aktywności choroby w badaniu STRATA (dane ciągłe)

Badanie	OB [pacjento-lata] ^a	NEDA (+)		NEDA (-)		p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Roczny wskaźnik rzutów ogółem							
STRATA MS	2350,3	167	0,084 (bd)	249	0,131 (bd)	0,0263	N

NEDA – brak aktywności choroby (*no evidence of disease activity*)

Wyniki analizowano w podgrupach pacjentów w zależności od statusu braku aktywności choroby (NEDA +/-), którzy uprzednio stosowali NAT w badaniu AFFIRM.

Tabela 95.
Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do prawdopodobieństwa braku rzutu choroby na podstawie badania TOP

Badanie	OB [mies.]	Skumulowane prawdopodobieństwo (%)		G
		NAT (N = 4821)		
Pacjenci wolni od rzutów SM				
TOP	12	78,9%		N
	24	67,1%		N
	36	56,3%		N
	48	50,0%		N
	60	44,4%		N

7.1.2. Przebieg choroby wg EDSS

Wpływ terapii natalizumabem na przebieg choroby, wyrażony wynikiem w skali EDSS raportowano we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej (Tabela 96).

Tabela 96.
Definicje stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS oceniane w badaniach obserwacyjnych dla NAT

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Utrwalona progresja niesprawności		Wzrost wyn ku EDSS o co najmniej 1 punkt, utrzymujący się przez 24 tyg.
	TOP	Wzrost wyniku EDSS o $\geq 0,5$ przy wyjściowej wartości ≥ 6 EDSS lub wzrost o ≥ 1 przy wartościach 1–6, lub $\geq 1,5$ pkt przy wartości wyjściowej 0,0 utrzymujący się przez 24 tyg.
	STRATA MS	Zmiana wyniku EDSS o 1,5 pkt gdy wartość początkowa wynosiła <1 lub o 1 gdy wartość początkowa wynosiła 1–6, lub o 0,5 gdy wartość początkowa wynosiła ≥ 6 , utrzymująca się przez 24 tyg.
	STRATA MS	Wzrost wyniku o 1 pkt w skali EDSS, utrzymujący się przez 24 tyg.
Pogorszenie stopnia niesprawności	Prosperini 2015	Potwierdzone ^a uzyskanie wyn ku ≥ 4 gdy wartość początkowa wynosiła <3 lub wyniku 6,0 gdy wartość początkowa wynosiła ≥ 3 .
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności	TOP	Zmniejszenie wyniku EDSS o co najmniej 1 pkt, utrzymujące się przez 24 tyg.
	STRATA MS	Zmniejszenie wyniku o 1 pkt w skali EDSS, utrzymujące się przez 24 tyg.
Poprawa stopnia niesprawności	Prosperini 2015	Istotny klinicznie, potwierdzony ^b spadek wyniku o ≥ 1 pkt w skali EDSS gdy wartość początkowa wynosiła ≥ 2 lub o 1,5 pkt w skali EDSS gdy wartość początkowa wynosiła <2 .

a) Wynik uznawano za potwierdzony, gdy utrzymywał się przez 2 kolejne lata oraz gdy wynik następnych pomiarów był równy lub wyższy.
 b) Wynik uznawano za potwierdzony, gdy utrzymywał się przez 2 kolejne lata oraz gdy wynik następnych pomiarów był równy lub niższy.

W badaniu TOP podczas 5-letniego okresu obserwacji skumulowane prawdopodobieństwo poprawy stopnia niesprawności w przebiegu SM, czyli zmniejszenie wyniku EDSS o co najmniej 1 pkt utrzymujące się przez okres 24 tyg. wynosiło 27%, natomiast prawdopodobieństwo osiągnięcia utrwalonej progresji niesprawności definiowanej jako wzrost EDSS o co najmniej 1 pkt wynosiło 14% (Tabela 97). Jednocześnie wykazano, iż prawdopodobieństwo poprawy niesprawności w przebiegu SM było istotnie statystycznie wyższe niż prawdopodobieństwo pogorszenia niesprawności ($p < 0,0001$).

W badaniu STRATA średni wynik w skali EDSS raportowany w kolejnych latach pozostawał na stałym poziomie. W momencie rozpoczęcia badania STRATA MS wartość EDSS u pacjentów, których w badaniu RCT przydzielono do grupy PLC lub/i LMPCh była wyższa w porównaniu do pacjentów z grupy NAT, a zależność ta utrzymywała się przez cały okres obserwacji (72 mies.). Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 100.

W pracy Prosperini 2015 poprawę stopnia niesprawności w przebiegu SM raportowano trzy razy częściej u pacjentów którzy kontynuowali terapię NAT (HR = 3,13 [1,32; 7,69]), jednocześnie pogorszenie przebiegu SM częściej raportowano u pacjentów, którzy przerwali terapię NAT (HR = 0,42 [0,23; 0,79]) (Tabela 99). Największy spadek wyniku w skali EDSS obserwowano w ciągu pierwszych 2 lat terapii NAT, po czym następował niewielki wzrost wartości, który utrzymywał się na stałym poziomie do końca badania (Tabela 100).

W badaniu STRATA MS podczas około 8-letniego okresu obserwacji istotnie statystycznie większe skumulowane prawdopodobieństwo poprawy stopnia niesprawności oraz niższe skumulowane

prawdopodobieństwo osiągnięcia utrwalonej progresji niesprawności odnotowano u pacjentów leczonych NAT z brakiem aktywności choroby na początku badania (Tabela 102).

Dodatkowo wyniki długoterminowej skuteczności NAT w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak przeciwciał anty-JCV przedstawiono w Rozdz. 6.1.5.

Tabela 97.
Wyniki analizy klinicznej dla NAT w odniesieniu niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne)

Badanie	Definicja	Czas trwania progresji	OB [mies.]	NAT n/N (%) ^a	G
Utrwalona progresja niesprawności					
TOP	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, utrzymujący się przez 24 tyg.	24 tyg.	48	672/4797 (14%)	N
			60	672/4797 (14%)	N
	Wzrost wyniku EDSS o $\geq 0,5$ przy wyjściowej wartości ≥ 6 EDSS lub wzrost o ≥ 1 przy wartościach 1–6, lub $\geq 1,5$ pkt przy wartości wyjściowej 0,0 utrzymujący się przez 24 tyg.	24 tyg.	60	768/4797 (16%)	N
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności					
TOP	Zmniejszenie wyniku EDSS o co najmniej 1 pkt, utrzymujące się przez 24 tyg. ^b	24 tyg.	48	1151/4797 (24%)	N
			60	1295/4797 (27%)	N
	Zmniejszenie wyniku EDSS o co najmniej 1 pkt, utrzymujące się przez 24 tyg. ^c	24 tyg.	60	1120/4137 (29%)	N

a) Skumulowane prawdopodobieństwo wg Kaplan-Meiera.

b) W odniesieniu do całości populacji w badaniu.

c) W odniesieniu do pacjentów z wyjściowym EDSS ≥ 2 pkt.

Tabela 98.
Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS raportowane w badaniu STRATA MS

Badanie	Czas trwania progresji	OB [mies.]	Prawdopodobieństwo (%)		HR [95% CI]	p	G
			Orginal NAT	Orginal PLC			
Utrwalona progresja niesprawności							
STRATA MS	24 tyg.	72	28	26	0,95 [0,70; 1,30] ^a	0,741	N

a) W badaniu raportowano HR = 1,05 [0,77; 1,43] dla porównania PLC vs NAT.

Tabela 99.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS u pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do grupy przerywającej terapię (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania zmian [mies.]	OI [mies.]	Kontynuacja terapii NAT		Przerwanie terapii NAT		HR [95% CI]	p	G
			n/N (%)	n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	n/N (%) ^a			
Pogorszenie niesprawności^d									
Prosperini 2015	≥24	72	17/196 (9%)	41/122 (34%)	0,42 [0,23; 0,79] ^b	0,007	N		
Poprawa stopnia niesprawności^d									
Prosperini 2015	≥24	72	36/196 (18%)	6/122 (5%)	3,13 [1,32; 7,69] ^c	0,009	N		

a) W badaniu Prosperini 2015 mediana czasu trwania terapii NAT u pacjentów którzy przegrali terapię wynosiła 3,5 roku (2–5).

b) W publikacji do badania dla porównania przerwanie terapii NAT vs kontynuacja terapii NAT: HR = 2,36 [1,26; 4,43].

c) W publikacji do badania dla porównania przerwanie terapii NAT vs kontynuacja terapii NAT: HR = 0,32 [0,13; 0,76].

d) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

Tabela 100.

Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS raportowanego w badaniu STRATA MS (dane ciągłe)

Badanie	OB [mies.]	Original NAT		Original PLC		p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Średni wynik w skali EDSS							
STRATA MS	Baseline	709	2,90 (bd)	385	3,13 (bd)	<0,05	N
	12	569	2,69 (bd)	274	3,07 (bd)	<0,01	N
	24	479	2,72 (bd)	230	3,22 (bd)	<0,001	N
	36	462	2,84 (bd)	205	3,24 (bd)	<0,01	N
	48	427	2,85 (bd)	194	3,21 (bd)	<0,05	N
	60	393	2,79 (bd)	174	3,15 (bd)	<0,05	N
	72	345	2,92 (bd)	150	3,17 (bd)	NS	N

Tabela 101.

Wyniki skuteczności w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS u pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do grupy przerywającej terapię (dane ciągłe)

Badanie	OB [mies.]	Kontynuacja terapii NAT		Przerwanie terapii NAT ^a		p	G
		N	Średnia (SD) ^b	N	Średnia (SD) ^b		
Średni wynik w skali EDSS							
Prosperini 2015	Baseline	196	2,62 (bd)	122	2,85 (bd)	bd	N
	12	196	2,28 (bd)	122	2,72 (bd)	bd	N
	24	196	2,30 (bd)	122	2,77 (bd)	bd	N
	36	196	2,43 (bd)	122	2,99 (bd)	bd	N
	48	196	2,38 (bd)	122	3,25 (bd)	bd	N
	60	196	2,40 (bd)	122	3,35 (bd)	bd	N
	72	196	2,42 (bd)	122	3,42 (bd)	bd	N
STRATA MS	Baseline	632	2,87 (bd)	245	3,36 (bd)	bd	N

Badanie	OB [mies.]	Kontynuacja terapii NAT	Przerwanie terapii NAT ^a	p	G		
	12	616	2,72 (bd)	167	3,16 (bd)	bd	N
	24	594	2,75 (bd)	115	3,60 (bd)	bd	N
	36	588	2,87 (bd)	79	3,64 (bd)	bd	N
	48	571	2,91 (bd)	50	3,55 (bd)	bd	N
	60	561	2,91 (bd)	ND	ND	bd	N
Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS							
Prosperini 2015	0–72	196	-0,2 (1,0)	122	0,7 (1,3)	<0,001	N
STRATA MS	0–STOP	632	0,05 (bd)	245	0,07 (bd)	bd	N

STOP – ostatni dostępny punkt czasowy w trakcie leczenia w badaniu STRATA.

a) W badaniu Prosperini 2015 mediana czasu trwania terapii NAT u pacjentów którzy przerwali terapię wynosiła 3,5 roku (2–5), z w badaniu STRATA przerwanie terapii odnosiło się do pacjentów, którzy przerwali leczenie przed 60 mies.

b) Dane z wykresu.

Tabela 102.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS w zależności od aktywności choroby w badaniu STRATA MS (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania zmian [tyg.]	OB [mies.]	Skumulowane prawdopodobieństwo (%)		p	G
			NEDA (+)	NEDA (-)		
Utrwalona progresja niesprawności						
STRATA MS	24	96	23%	38%	0,026	N
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności						
STRATA MS	24	96	39%	27%	0,029	N

NEDA – brak aktywności choroby (*no evidence of disease activity*)

Wyniki analizowano w podgrupach pacjentów w zależności od statusu braku aktywności choroby (NEDA +/-), którzy uprzednio stosowali NAT w badaniu AFFIRM.

7.1.3. Zmiany w obrazie MRI

Wpływ długoterminowej terapii natalizumabem na zmiany demielinizacyjne widoczne w obrazie MRI oceniano w badaniu STRATA MS.

U większości pacjentów leczonych NAT przez okres dłuższy niż 6 lat nie obserwowano nowych lub powiększających się zmian w obrazie MRI (Tabela 103).

Tabela 103.

Wyniki długoterminowej oceny klinicznej NAT w odniesieniu do zmian w obrazie MRI w badaniu STRATA MS (dane dychotomiczne)

Badanie	OB [mies.]	n/N (%)	G
Pacjenci bez zmian widocznych po wzmocnieniu Gd			
STRATA MS^a	61–87	266/267 (99,6%)	N
	73–99	268/268 (100%)	N
Pacjenci bez nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI			
STRATA MS^a	73–99	262/268 (98 %)	N

Badanie	OB [mies]	n/N (%)	G
Pacjenci bez nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI			
STRATA MS^a	73–99	266/268 (99%)	N

a) W odniesieniu do pacjentów, którzy w badaniu głównym stosowali PLC (N=80) i NAT (N=188).

7.1.4. Utrata z badania

Utratę z badania bez względu na przyczynę, raportowaną we wszystkich trzech pracach, odnotowano u 15% do 31%. Z powodu działań niepożądanych terapię NAT przerwano u 6% chorych z badania STRATA MS oraz u 4% z pracy Prosperini 2015. Z kolei w badaniu TOP utratę z badania raportowano u 1% chorych z powodu ciężkich działań niepożądanych, oraz u 1% pacjentów z powodu wykrycia przeciwciał anty-JCV (Tabela 104).

Tabela 104.
Wyniki długoterminowej oceny klinicznej NAT w odniesieniu do utraty z badania (dane dychotomiczne)

Badanie	OB [mies.]	NAT n/N (%)	G
Utrata z badania ogółem			
TOP	26 [1–69] ^a	740/4821 (15%)	N
STRATA MS	72	335/1094 (31%)	N
Prosperini 2015	72	97/415 (23%)	N
Utrata z badania z powodu ciężkich AEs			
TOP	26 [1–69] ^a	51/4821 (1%)	N
Utrata z badania z powodu AEs			
STRATA MS	72	66/1094 (6%)	N
Prosperini 2015	72	17/415 (4%)	N
Utrata z badania z powodu obecności przeciwciał JCV			
TOP	26 [1–69] ^a	62/4821 (1%)	N

a) Mediana [zakres].

7.1.5. Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa NAT oceniano w dwóch badaniach (STRATA MS i TOP). Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiło 8% w badaniu TOP (z czego u 3% pacjentów działania te mogły być bezpośrednio związane z podaniem NAT) i 19% w pracy STRATA MS (Tabela 105). Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: infekcje i zakażenia pasożytnicze, przy czym w żadnym z badań konkretne ciężkie działanie niepożądane nie wystąpiło u więcej niż 2% pacjentów. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 106).

Tabela 105.
Wyniki analizy klinicznej dla NAT w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	NAT n/N (%)	G
Ciężkie AEs	STRATA MS	72	205/1094 (19%)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	388/4821 (8%)	N
Ciężkie AEs związane lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem NAT	TOP	26 [1–69] ^a	125/4821 (3%)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	9/4821 (<1%)	N
Zgon	STRATA MS	60	3/1094 (<1%)	N

a) Mediana [zakres]

Tabela 106.
Wyniki analizy klinicznej dla NAT w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych występujących u ≥ 5 pacjentów (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	NAT n/N (%)	G
Ciężkie AEs				
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	STRATA MS	72	7/1094 (<1)	N
Reakcja nadwrażliwość	TOP	26 [1–69] ^a	26/4821 (<1)	N
Nowotwór złośliwy ogółem	TOP	26 [1–69] ^a	24/4821 (<1)	N
• Czerniak złośliwy	STRATA MS	72	5/1094 (<1)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	2/4821 (<1)	N
• Rak piersi	TOP	26 [1–69] ^a	7/4821 (<1)	N
• Rak podstawnokomórkowy	STRATA MS	72	5/1094 (<1)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	1/4821 (<1)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	STRATA MS	72	33/1094 (3)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	STRATA MS	72	29/1094 (3)	N
• Upadek	STRATA MS	72	7/1094 (<1)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	2/4821 (<1)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	STRATA MS	72	15/1094 (1)	N
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	STRATA MS	72	5/1094 (<1)	N
Zaburzenia pracy nerek i układu moczowego	STRATA MS	72	9/1094 (<1)	N
Zaburzenia pracy serca	STRATA MS	72	8/1094 (<1)	N
Zaburzenia naczyniowe	STRATA MS	72	6/1094 (<1)	N
Zakrzepica / zatorowość	TOP	26 [1–69] ^a	12/4821 (<1)	N
Zaburzenia psychiatryczne	STRATA MS	72	17/1094 (2)	N
• Depresja	TOP	26 [1–69] ^a	5/4821 (<1)	N
Zaburzenia układu nerwowego	STRATA MS	72	16/1094 (1)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	STRATA MS	72	10/1094 (<1)	N
Zaburzenia układu rozrodczego	STRATA MS	72	10/1094 (<1)	N
• Przerwanie ciąży	TOP	26 [1–69] ^a	13/4821 (<1)	N

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	NAT n/N (%)	G
Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego	STRATA MS	72	23/1094 (2)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	STRATA MS	72	9/1094 (<1)	N
• Kamica żółciowa	STRATA MS	72	5/1094 (<1)	N
• Podwyższone wyniki prób wątrobowych	TOP	26 [1–69] ^a	7/4821 (<1)	N
Infekcje	TOP	26 [1–69] ^a	93/4821 (2)	N
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	STRATA MS	72	58/1094 (5)	N
• Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa	STRATA MS	72	14/1094 (1) ^b	N
	TOP	26 [1–69] ^a	18/4821 (<1) ^c	N
• Zakażenie układu moczowego	STRATA MS	72	13/1094 (1)	N
Zaburzenia układu immunologicznego	STRATA MS	72	15/1094 (1)	N
• Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej	STRATA MS	72	10/1094 (<1)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	2/4821 (<1)	N

a) Mediana [zakres].

b) Pacjenci otrzymywali NAT przez ≥ 2 lata i mieli pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-JCV na co najmniej 6 mies. przed wystąpieniem PML.

c) 14 pacjentów stosowało NAT przez ≥ 2 lata; u wszystkich 7 pacjentów, u których wykonano test na obecność przeciwciał anti-JCV wynik był pozytywny.

7.2. Wyniki dla FNG

7.2.1. Rzuty choroby

W badaniu LONGTERMS, średni roczny wskaźnik rzutów SM w pierwszym roku terapii FNG wynosił 0,17–0,20 i utrzymywał się na podobnym lub niższym poziomie w 5–letnim horyzoncie czasowym (Tabela 107). Ponadto, w analizowanym okresie, niemal 70% pacjentów pozostało wolnych od rzutu choroby (Tabela 108).

Tabela 107.

Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby raportowanego w badaniu LONGTERMS (dane ciągłe)

Podgrupa	OB [mies.]	FNG		G
		N	Średnia (SD)	
Roczny wskaźnik rzutów ogółem				
FREEDOMS cohort	12	757	0,17 (bd)	N
TRANSFORMS cohort		698	0,20 (bd)	N
FREEDOMS cohort	24	757	0,15 (bd)	N
TRANSFORMS cohort		698	0,14 (bd)	N
FREEDOMS cohort	36	636	0,13 (bd)	N
TRANSFORMS cohort		698	0,13 (bd)	N
FREEDOMS cohort	48	521	0,16 (bd)	N

Podgrupa	OB [mies.]	FNG		G
		N	Średnia (SD)	
TRANSFORMS cohort		501	0,14 (bd)	N
FREEDOMS cohort		267	0,15 (bd)	N
TRANSFORMS cohort	60	55	0,12 (bd)	N

Tabela 108.

Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów choroby na podstawie badania LONGTERMS (dane dychotomiczne)

Badanie	OB [mies.]	FREEDOMS cohort	TRANSFORMS cohort	p	G
		n/N (%)	n/N (%)		
Pacjenci wolni od rzutów SM					
LONGTERMS	~60	533/762 (70%)	477/702 (68%)	bd	N

7.2.2. Przebieg choroby wg EDSS

W badaniu LONGTERMS utrwaloną progresję niesprawności zdefiniowano na podstawie zmian punktacji w skali EDSS (Tabela 109).

W 5-letnim okresie obserwacji, średni wynik EDSS u pacjentów przyjmujących FNG utrzymywał się na podobnym poziomie (Tabela 110), a większość pacjentów pozostała wolna od utrwalonej progresji niesprawności trwającej 24 tyg. Odsetek pacjentów wolnych od utrwalonej progresji niesprawności w grupie kontynuującej terapię FNG (okres leczenia: 70–78 mies.) był porównywalny do grupy, w której terapię rozpoczęto z opóźnieniem (okres leczenia: 50–54 mies.) (Tabela 111).

Tabela 109.

Definicja utrwalonej progresji niesprawności w badaniu LONGTERMS

Punkt końcowy	Definicja
Utrwalona progresja niesprawności	Utrzymujący się przez 24 tyg. wzrost punktacji w skali EDSS o 1,0 względem wartości początkowej wynoszącej 0–5,0 lub wzrost o 0,5 względem wartości początkowej wynoszącej $\geq 5,5$.

Tabela 110.

Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do zmiany w skali EDSS na podstawie badania LONGTERMS (dane ciągle)

Badanie	OB [mies.]	FREEDOMS cohort		TRANSFORMS cohort		p	G
		N	Średnia (SD) ^a	N	Średnia (SD) ^a		
Średni wynik w skali EDSS							
LONGTERMS	Baseline	757	2,39 (1,40)	698	2,12 (1,30)	bd	N
	12	751	2,35 (bd)	686	2,04 (bd)	bd	N
	24	742	2,34 (bd)	674	2,07 (bd)	bd	N

Badanie	OB [mies.]	FREEDOMS cohort		TRANSFORMS cohort		p	G
	36	667	2,36 (bd)	643	2,12 (bd)	bd	N
	48	496	2,37 (bd)	507	2,18 (bd)	bd	N
	60	362	2,45 (bd)	160	2,12 (bd)	bd	N

a) Dane z wykresu.

Tabela 111.

Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do odsetka pacjentów bez utrwalonej progresji niesprawności wg EDSS na podstawie badania LONGTERMS (dane dichotomiczne)

Populacja	Czas trwania progresji	Kontynuacja terapii FNG ^a		Opóźnienie terapii FNG ^b		HR [95% CI]	p	G
		OB [mies.]	n/N (%) ^c	OB [mies.]	n/N (%) ^c			
Odsetek pacjentów bez utrwalonej progresji niesprawności^d								
FREEDOMS cohort	24 tyg.	78	406/521 (78%)	50	194/236 (82%)	1,03 [0,73; 1,45]	bd	N
TRANSFORMS cohort	24 tyg.	70	366/475 (77%)	54	169/223 (76%)	1,30 [0,96; 1,75]	bd	N

a) Odnosi się do pacjentów, którzy rozpoczęli terapię FNG w badaniu macierzystym dla FNG.

b) Odnosi się do pacjentów, którym zainicjowano FNG w fazie przedłużonej badania FREEDOMS (dwuletnie opóźnienie w rozpoczęciu terapii) lub TRANSFORMS (roczne opóźnienie w rozpoczęciu terapii).

c) Dane z wykresu.

d) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

7.2.3. Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie rzadziej w trakcie długookresowego stosowania FNG niż podczas pierwszych 2 lat terapii (w badaniach fazy 3). Podobne wyniki uzyskano dla pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych, poza limfopenią, która występowała istotnie statystycznie rzadziej w trakcie pierwszych 2 lat terapii (Tabela 112).

Tabela 112.

Wyniki w odniesieniu do stosunku częstości występowania działań niepożądanych raportowanych w badaniu LONGTERMS i w badaniach głównych dla FNG

Punkt końcowy	Badanie LONGTERMS		Badanie główne ^a		IRR (95% CI)	G
	OI [lata]	N	OI [lata]	N		
AE					0,75 [0,70; 0,81]	N
SAE					0,75 [0,61; 0,93]	N
Limfopenia					>1	N
Nadciśnienie					<1	N
Infekcje	3,9 [0,01–7,9] ^b	1655	1,6 [0,01–2,4] ^b	1212	<1	N
Choroby układu oddechowego					<1	N
Obrzęk płamki żółtej					<1	N
Bradyarytmia występująca po pierwszej dawce					<1	N
Toksyczność reprodukcyjna					<1	N

Punkt końcowy	Badanie LONGTERMS		Badanie główne ^a		IRR (95% CI)	G
	OI [lata]	N	OI [lata]	N		
Podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych					<1	N
Rak skóry					<1	N
Inne nowotwory złośliwe					<1	N
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe					<1	N

IRR – iloraz częstości zdarzeń (*incidence rate ratio*).

a) W odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do głównych badań RCT 3 fazy dla FNG.

b) Mediana [zakres].

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w badaniu LONGTERMS należały infekcje. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 113).

Tabela 113.
Wyniki w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych raportowanych w badaniu LONGTERMS

Szczegółowe AE ^a	Liczba pacjentów, u których w okresie 100 pacjentolat wystąpi co najmniej jedno zdarzenie (N = 1655)	G
Infekcje	68,3	N
Reaktywacja zakażenia wirusowego	5,3	N
Nadciśnienie	3,6	N
Choroby układu oddechowego	1,2	N
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0,9	N
Rak skóry	0,7	N
Nowotwory złośliwe	0,4	N

a) OB = 3,7 roku.

7.3. Porównanie NAT vs FNG

W związku z brakiem badań długookresowych porównujących bezpośrednio NAT i FNG, przeprowadzono wnioskowanie pośrednie, przy czym ze względu na metodykę badań i sposób raportowania wyników w poszczególnych pracach porównanie miało charakter tabelarycznego zestawienia wyników dla najważniejszych punktów końcowych.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że zarówno w badaniach dla NAT, jak i dla FNG:

- średni roczny wskaźnik rzutów SM utrzymywał się na mniej więcej stałym poziomie w dłuższym okresie obserwacji trwającym co najmniej 5 lat;
- średni wynik EDSS utrzymywał się na podobnym poziomie w 5-letnim horyzoncie czasowym.

W przypadku pacjentów leczonych NAT skumulowane prawdopodobieństwo braku rzutu SM w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosiło 44%. Z kolei, w przypadku FNG odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosił 68–70%. Odsetek pacjentów, u których odnotowano progresję niesprawności utrzymującą się przez okres 24 tyg. był niższy w trakcie terapii

NAT w porównaniu z FNG (15% vs 22%). W przypadku NAT prawdopodobieństwo poprawy niesprawności w przebiegu SM było istotnie statystycznie wyższe niż prawdopodobieństwo pogorszenia niesprawności ($p < 0,0001$).

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach długookresowych, w obu przypadkach były infekcje.

Tabela 114.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania NAT vs FNG

Punkt końcowy	NAT	FNG
Roczny wskaźnik rzutów ogółem	Roczny wskaźnik rzutów SM obserwowany po 1-2 latach terapii NAT utrzymywał się na podobnym poziomie w dłuższym okresie obserwacji (≥ 5 lat). W 5-letnim horyzoncie czasowym obserwowano istotną statystycznie redukcję rocznego wskaźnika rzutów SM względem wartości początkowej.	Roczny wskaźnik rzutów SM obserwowany po 1 roku terapii FNG utrzymywał się w dłuższym, 5-letnim okresie obserwacji.
Pacjenci wolni od rzutów SM	Skumulowane prawdopodobieństwo braku rzutu SM w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosiło 44% (TOP).	Odsetek pacjentów wolnych od rzutów SM w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosił 68–70%
Utrwalona progresja niesprawności	Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej progresji niesprawności w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosiło 14–16% (TOP).	Odsetek pacjentów u których wystąpiła utrwalona progresja niesprawności w okresie 70–78 mies. wynosił 22–23%
Średni wynik EDSS	Średni wynik EDSS pozostawał stabilny w kolejnych latach terapii NAT i wynosił 2,40–2,91 po 5 latach terapii (Prosperini 2015, STRATA MS) oraz 2,42 po 6 latach (Prosperini 2015).	Średni wynik EDSS pozostawał stabilny w kolejnych latach terapii FNG i wynosił 2,12–2,45 po 5 latach terapii
Bezpieczeństwo	Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiło od 8% (TOP) do 19% (STRATA MS). Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: infekcje i zakażenia pasożytnicze (5%). PML raportowano u $\leq 1\%$ chorych (14 pacjentów w badaniu STRATA MS i 18 pacjentów w badaniu TOP).	Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych specjalnego zainteresowania należały infekcje.

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W celu poszerzenia danych z zakresu profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków stosowanych w leczeniu SM dokonano uzupełniającego przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej oraz stron agencji ds. leków, które na bieżąco monitorują bezpieczeństwo produktów leczniczych.

8.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania interferonu beta opublikowanych na stronach internetowych:

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

8.1.1. Natalizumab

Postępująca wieloogniskowa encefalopatia

O przypadkach wystąpienia PML informowały agencje ds. leków FDA, EMA, URPL oraz TGA. [191–194] EMA regularnie rozszerza ChPL dla NAT oraz informacje dla lekarza i pacjenta w miarę pojawiania się nowych danych dotyczących PML i innych możliwych zdarzeń niepożądanych. [195] TGA zwraca uwagę na czynniki ryzyka oraz istotność wczesnego rozpoznania PML. [194, 196] Również FDA na bieżąco aktualizowała dane dotyczące ryzyka wystąpienia PML u pacjentów stosujących natalizumab. [197–202]

Doniesienia na temat wystąpienia przypadków oportunistycznej infekcji mózgu były przyczyną czasowego wycofania preparatu z obrotu w 2005 roku. Po ponownym dopuszczeniu preparatu na rynek (czerwiec 2006) do 2012 roku odnotowano 212 przypadków PML. [203] Ze względu na fakt, że natalizumab zwiększa ryzyko wystąpienia PML, w 2013 roku FDA zaakceptowała dodatkowe informacje umieszczone na ulotce preparatu, w zakresie ostrzeżeń dotyczących jego stosowania. Skierowane były głównie do lekarzy, którzy mieli baczniej monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów mogących wskazywać na PML i w przypadku jego wykrycia natychmiast przerwać stosowanie leku. W celu diagnozy zalecono wykonanie MRI (wzmocniony gadolinem) oraz, jeśli jest to wskazane, analizę płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC. Ponieważ Tysabri zwiększa ryzyko PML, w celu bieżącej oceny czynników i częstości ryzyka wystąpienia PML,

lek ten objęty został programem zarządzania ryzykiem TOUCH. W związku z przypadkami PML raportowanymi po zaprzestaniu leczenia natalizumabem, u pacjentów u których w momencie zakończenia leczenia wyniki badań nie wskazywały na PML, FDA rekomenduje dalsze monitorowanie pacjentów pod kątem PML przez ok. 6 mies, po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri. Zalecane jest również by pacjenci, którzy w ciągu wcześniejszego pół roku przyjmowali lub nadal przyjmują Tysabri i którzy obserwują u siebie wystąpienie jakichkolwiek nowych lub pogorszenie istniejących objawów medycznych, niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem. [204] Podobne ostrzeżenie zamieściła na swoich stronach EMA. [205]

W maju 2015 r. EMA podjęła działania mające na celu określenie czy konieczne będą zmiany w zakresie dopuszczenia do obrotu leku Tysabri, ze względu na najnowsze doniesienia naukowe dotyczące oceny ryzyka wystąpienia PML. Dotyczy to szczególnie metod służących tej ocenie oraz częstszego niż obecnie rekomendowane wykonywania badań u bezobjawowych pacjentów pod kątem wystąpienia PML. Po analizie dostępnych danych z publikacji naukowych, EMA oceni, czy konieczne będzie wprowadzenie zmian, które lepiej zdefiniują i w rezultacie zminimalizują ryzyko PML. [206]

Zaburzenia funkcji wątroby

W 2008 roku firmy Biogen Idec, i Elan Pharmaceuticals w porozumieniu z FDA, EMA i URPL wydały alert dotyczący występowania ciężkich uszkodzeń wątroby u pacjentów, którzy otrzymali natalizumab. W żadnym z opisywanych przypadków nie zaszła konieczność wykonania przeszczepu wątroby ani też w żadnym przypadku nie wystąpił zgon pacjenta. Niemożliwe było jednak wykluczenie związku pomiędzy wystąpieniem raportowanych hepatologicznych SAEs a stosowaną terapią. [207–209] Według danych dostępnych na stronach europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, do maja 2015 obserwowano 12 przypadków uszkodzenia wątroby raportowanych podczas terapii NAT, w 7 z nich doszło do wyleczenia, 3 pozostawały nie wyleczone natomiast status 2 był nieznany. Żaden z odnotowanych przypadków uszkodzenia wątroby nie zakończył się zgonem. [210]

W 2013 r. FDA wprowadziła zmiany w ulotce dołączonej do preparatu Tysabri w zakresie ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z hepatotoksycznością leku. Zalecono, aby w przypadku pojawienia się żółtaczk lub innych objawów mogących świadczyć o uszkodzeniu wątroby przerwać stosowanie Tysabri. [204]

Opryszczkowe zapalenie mózgu i zapalenie opon mózgowych

Tysabri zwiększa ryzyko wystąpienia opryszczkowego zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowych spowodowanych infekcją wirusami *herpes simplex* i *varicella zoster*. Informację taką zamieściła FDA w 2013 r. w ulotce preparatu, zalecając monitorowanie pacjentów pod kątem pojawienia się niepokojących objawów, a w razie pojawienia się choroby zaprzestanie stosowania leku i wdrożenie stosownego leczenia. [204]

8.1.2. Fingolimod

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Do momentu rejestracji nie zanotowano żadnych przypadków nagłych lub niewyjaśnionych zgonów, wiadomo było natomiast, że terapia fingolimodem powoduje przejściową bradykardię, która może być związana z występowaniem bloku przedsionkowo-komorowego. Z tego względu agencje ds. leków, w tym MHRA oraz URPL, wydały odpowiednie zalecenia, w których rekomendują, aby po zażyciu pierwszej dawki rozpocząć 6-godzinne ciągłe monitorowanie EKG, wykonywanie pomiarów ciśnienia krwi oraz częstości akcji serca co godzinę oraz 12-odprowadzeniowe badanie EKG w stanie wyjściowym oraz po 6 godzinach. Postępowanie takie dotyczy pacjentów zarówno rozpoczynających terapię po raz pierwszy, jak i po raz wtóry, po uprzedniej przerwie w terapii wynoszącej ≥ 1 dzień podczas pierwszych 2 tyg. leczenia, >7 dni w 3 i 4 tyg. leczenia, >2 tyg. po miesiącu leczenia. [211–214] Pacjenci wymagający interwencji farmakologicznej podczas monitorowania, w celu leczenia objawów związanych z bradyarytmią po podaniu pierwszej dawki leku, powinni pozostać pod obserwacją w placówce medycznej do następnego dnia. Po podaniu drugiej dawki leku zaleca się powtórzenie monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki. [214] Od momentu rejestracji leku w marcu 2011 roku, wystąpiło 15 zgonów po zażyciu fingolimodu – przy czym dane dla 11 zgonów wskazują, że 3 przypadki związane były z atakiem serca, jeden z zaburzeniami rytmu serca, natomiast okoliczności pozostałych 7 zgonów nadal są niewyjaśnione [215, 216]. Po otrzymaniu doniesień o przypadkach ciężkich zdarzeń w układzie sercowo-naczyniowym w trakcie terapii fingolimodem firma Novartis na żądanie Europejskiej Agencji Leków (EMA) rozpoczęła stały monitoring i weryfikację zgłaszanych przypadków zaburzeń sercowo-naczyniowych [217].

W dniu 20 grudnia 2011 roku FDA ogłosiło komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania fingolimodu, związany z informacją o zgonie pacjenta w przeciągu doby od przyjęcia pierwszej dawki leku, pomimo zastosowania się do zaleceń o 6-godzinnym monitorowaniu EKG, którego wyniki nie wykazały żadnych niepokojących zmian [218, 219]. FDA oraz EMA rozpoczęły postępowanie w celu ustalenia powiązania pomiędzy zgonem a stosowaniem fingolimodu, zalecając dokładne monitorowanie pacjentów [218, 220]. Proces ponownej weryfikacji bezpieczeństwa terapii fingolimodem został wszczęty również przez Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia. W dniu 20 kwietnia EMA, a następnie 14 maja FDA wydały oświadczenie o zakończeniu postępowania. Zebrane w trakcie jego trwania dane nie pozwoliły na jednoznaczne wyciągnięcie wniosków o istnieniu korelacji pomiędzy stosowaniem fingolimodu a raportowanymi zgonami. W obu przypadkach agencje przedstawiły jednak bardziej restrykcyjne niż do tej pory rekomendacje dotyczące obserwacji pacjentów w trakcie rozpoczynania terapii fingolimodem [216]. W Polsce o konieczności bardziej restrykcyjnej selekcji i obserwacji pacjentów po podaniu pierwszej dawki fingolimodu ostrzegł w dn. 23 stycznia 2012 roku URPL [211, 220–222]. Do zaleceń tych należą:

- **wydłużenie** do tej pory rekomendowanego 6-godzinnego okresu obserwacji pacjenta po podaniu pierwszej dawki leku, jeżeli wyniki badania EKG w dowolnym punkcie pomiaru wykazały odchylenia od normy, w tym:

- zmniejszenie częstości akcji serca poniżej 40 uderzeń/min lub o 20 uderzeń/min względem wartości wyjściowych,
- utrzymujący się, wcześniej niestwierdzany blok przedsionkowo-komorowy II typu (Mobitz I),
- występowanie objawowej bradykardii,
- nowo rozpoznany blok przedsionkowo-komorowego II (Mobitz II) lub III typu.
- **przeciwwskazania** do stosowania fingolimodu u pacjentów, u których stwierdzono:
 - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy, w tym: zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar krwotoczny lub niedokrwienny, niewyrównana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji oraz niewydolności serca klasy III / IV,
 - stwierdzony w wywiadzie blok przedsionkowo-komorowy typu II (Mobitz II) lub III lub zespół chorego węzła zatokowego, chyba że pacjent posiada rozrusznik serca,
 - wyjściowy odstęp QT wynoszący ≥ 500 ms,
 - stosowanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia lub III.

Inne działania niepożądane

W 2013 r. firma Novartis wraz z EMA i URPL poinformowały o zgłoszeniu 2 śmiertelnych przypadków zespołu hemofagocytarnego (*hemophagocytic syndrome*, HPS) u pacjentów z SM leczonych fingolimodem. Z tego powodu wydano odpowiednie zalecenia skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia, aby zwiększyć ich świadomość w zakresie wczesnego rozpoznania zespołu. Objawami klinicznymi mogącymi wskazywać na HPS są: gorączka, astenia, powiększenie wątroby i śledziona, adenopatia, czasem z towarzyszącą niewydolnością wątroby i niewydolnością oddechową, postępująca pancytopenia, zwiększone stężenie ferrytyny w surowicy, hipertriglicydemia, niedobór fibrynogenu we krwi, koagulopatia, rozpad hepatocytów oraz hiponatremia. Obserwuje się również aktywację makrofagów ze znaczną hemofagocytozą w narządach krwiotwórczych lub węzłach chłonnych. W przypadku rozpoznania choroby, należy szybko podjąć leczenie zarówno HPS, jak i choroby podstawowej, w przebiegu której wystąpił HPS (np. infekcji wirusowej). Zalecono także dodatkowy monitoring produktu, w celu szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. [223]

FDA w sierpniu 2013 r. poinformowała o pierwszym odnotowanym przypadku wystąpienia PML u pacjenta przyjmującego preparat Gilenya, nieleczonego wcześniej natalizumabem, który obarczony jest większym niż w przypadku FNG ryzykiem wystąpienia PML. [224] Kolejny przypadek wystąpienia PML u pacjenta leczonego ponad 4 lata fingolimodem (bez leczenia natalizumabem i innymi immunosupresantami w wywiadzie) odnotowano w lutym 2015 r. [225, 226] Z tego powodu zalecono zwiększenie czujności lekarzy w związku z ryzykiem PML u pacjentów leczonych fingolimodem, FDA nie zaleca jednak by pacjenci przerywali leczenie bez uprzedniej rozmowy z lekarzem. Leczenie powinno natomiast zostać przerwane, w przypadku potwierdzonego wystąpienia PML. Firma Novartis współpracuje wraz z władzami rejestracyjnymi w celu oceny danych dotyczących wystąpienia tego schorzenia i przygotowania dalszych wskazówek dotyczących postępowania wobec ryzyka PML. W związku z przypadkami wystąpień PML, FDA w sierpniu 2015 zaktualizowała druki informacyjne dla

produktu leczniczego Gilenya w sekcji „ostrzeżenia i środki ostrożności” o informację o możliwości wystąpienia PML. [244] W sierpniu 2015 roku firma Novartis poinformowała o wystąpieniu trzeciego potwierdzonego przypadku PML u pacjenta z RRSM leczonego fingolimodem, bez ekspozycji na natalizumab w wywiadzie. Pacjent ten w przeszłości był leczony chemioterapią oraz radioterapią z powodu raka jelita grubego, jak również stwierdzono u niego chorobę Crohna. [227] Ponadto zarejestrowano 11 przypadków wystąpienia PML u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem przez okres od 2,5 do 6 lat. [228]

W kwietniu 2014 r. FDA zaakceptowała dodatkową informację umieszczoną na ulotce preparatu Gilenya, dotyczącą możliwości spowodowania zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), którą odnotowano u kilku pacjentów leczonych fingolimodem. Zgłaszane objawy (które mogą być odwracalne lub mogą rozwinąć się w udar niedokrwienno lub krwotok mózgowy) obejmowały wystąpienie silnego bólu głowy o nagłym początku, splątanie, napady drgawkowe i zaburzenia widzenia. W razie podejrzenia PRES należy przerwać leczenie preparatem Gilenya. [229, 230]

W maju 2015 roku FDA wprowadziła dodatkowe informacje w ulotce preparatu Gilenya dotyczące bloków przedsionkowo-komorowych oraz bradyarytmii zgłaszanych u pacjentów podczas badań klinicznych. Zamieściła także ostrzeżenia w zakresie ryzyka wystąpienia infekcji, obrzęku płamki żółtej (także u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka i cukrzycą w wywiadzie), uszkodzenia wątroby, a także informacje dotyczące wpływu leku na układ oddechowy. [231]

8.1.3. Interferony beta

W 2014 r. MHRA oraz URPL w porozumieniu z EMA oraz firmami Biogen Idec Ltd, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Ltd i Merck Serono Europe Ltd wydały komunikat dotyczący zgłaszanych przypadków, w tym śmiertelnych, mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA), zgłaszano również przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii. W związku z tym, uzupełniono ChPL odpowiednich produktów leczniczych zawierających IFNB o dodatkowe informacje w zakresie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących ich stosowania. W kontekście TMA należy obserwować pacjentów pod kątem pojawienia się objawów klinicznych, takich jak: trombocytopenia, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączka, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, czy zaburzenia czynności nerek. W razie pojawienia się wyżej wymienionych objawów, zaleca się wykonanie badania liczby płytek krwi, poziomu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy oraz badanie czynności nerek, a także rozmazu krwi pod kątem obecności fragmentów erytrocytów. Gdy dojdzie do rozpoznania TMA, wskazane jest przerwanie stosowania IFNB oraz natychmiastowe rozpoczęcie leczenia (zalecane jest rozważenie zastosowania plazmaferezy). Zespół nerczycowy może objawiać się obrzękami, białkomoczem, czy zaburzoną czynnością nerek. W przypadku podejrzenia zespołu nerczycowego należy jak najszybciej rozpocząć leczenie i rozważyć przerwanie terapii IFNB. [232, 233]

W 2014 r., w zakresie działań niepożądanych, FDA zatwierdziła dodatkowe informacje umieszczone na ulotce preparatu Rebif, takie jak: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego, zespół Stevensa-Johnsona, samobójstwo i uszkodzenie wątroby, przypadki zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zespołu hemolityczno-mocznicowego, zaburzenia naczyń siatkówki, drgawki, toczeń rumieniowaty, autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz niedokrwistość aplastyczna. W 2015 jako działanie niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych odnotowano potliwość. [234]

8.1.4. Octan glatirameru

Nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących bezpieczeństwa preparatu Copaxone.

8.2. Analiza bezpieczeństwa w oparciu o dane literaturowe

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

8.2.1. Natalizumab

8.2.1.1. Postępująca wieloogniskowa encefalopatia

Jednym z najgroźniejszych powikłań związanych z leczeniem natalizumabem jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML). W trakcie trwania badań klinicznych odnotowano 3 przypadki wystąpienia PML, w tym 2 przypadki u pacjentów ze zdiagnozowanym SM i 1 przypadek u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Aktualnie szacowana częstość występowania PML wynosi 3,40 na 1000 osób. [1] Spośród 212 zachorowań na PML w przypadku 22% odnotowano zgon będący następstwem zakażenia. [203] Według danych z 3 grudnia 2014 roku, odnotowano 517 przypadków PML związanych ze stosowaniem natalizumabu. W sierpniu 2014 roku śmiertelność z powodu PML wynosiła 22%. [235, 236] Wg danych aktualnych na dzień 3 marca 2015, odnotowano 541 potwierdzonych przypadków wystąpienia PML (538 u pacjentów z SM, 3 u pacjentów z chorobą Crohna). Wskaźnik zapadalności na PML wynosił 3,87/1000 pacjentów (95%CI: 3,55; 4,21 na 1000 pacjentów). Spośród odnotowanych przypadków PML 23% pacjentów zmarło. [237]

Czynniki ryzyka

Do chwili obecnej zidentyfikowano 3 główne czynniki mające bezpośredni związek z rozwojem PML, tj. dłuższy czas trwania terapii natalizumabem, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych

oraz obecność przeciwciał anti-JCV. [203, 238] W pracy Bloomgren 2012 na podstawie danych postmarketingowych, danych z badań klinicznych oraz w oparciu o dane z niezależnego szwedzkiego rejestru oszacowano wartość współczynników zapadalności na PML z uwzględnieniem powyższych czynników ryzyka. [203]

Na podstawie analizy raportowanych przypadków wykazano, że ryzyko wystąpienia PML jest najniższe w czasie w pierwszych 12 miesięcy terapii (0,04 na 1000 osób) i rośnie po 2 latach terapii. Dla okresu interwencji wynoszącego od 37 do 48 miesięcy ryzyko to wynosiło 1,99 na 1000 osób.[203]

Na podstawie zgromadzonych danych ustalono, że terapię immunosupresyjną przed wdrożeniem natalizumabu częściej stosowali pacjenci, u których zdiagnozowano PML, aniżeli chorzy bez zdiagnozowanego PML (populacja badania TYGRIS). Oszacowano, że 34,5% pacjentów z PML leczonych natalizumabem w porównaniu z 23,5% pacjentów z badania TYGRIS przed rozpoczęciem terapii natalizumabem było leczonych za pomocą co najmniej jednego leku immunosupresyjnego. Spośród leków immunosupresyjnych w analizowanych populacjach najczęściej stosowano: mitoksantron, metotreksat, cyklofosfamid, azatopiryna oraz mykofenolan mofetilu (Tabela 115). Nie zaobserwowano związku pomiędzy częstością PML a czasem trwania terapii immunosupresyjnej oraz czasem pomiędzy zakończeniem terapii immunosupresyjnej a wdrożeniem natalizumabu (Tabela 115). [203]

Tabela 115.
Wcześniejsze stosowanie terapii immunosupresyjnej wśród pacjentów z SM stosujących natalizumab (na podstawie danych postmarketingowych oraz danych z badań obserwacyjnych) [203]

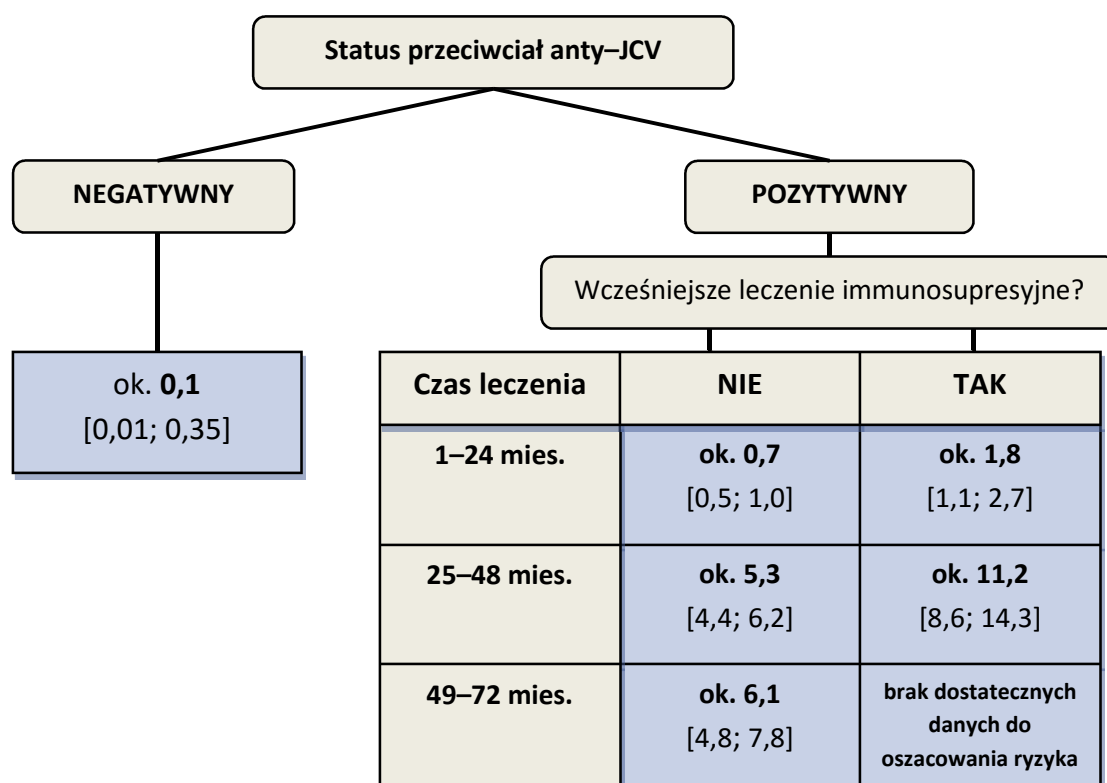
	Potwierdzone przypadki PML wśród pacjentów stosujących terapię immunosupresyjną. Dane postmarketingowe (N = 68)	Pacjenci z badania TYGRIS stosujący wcześniejszą terapię immunosupresyjną (N = 792)
Rodzaj leku immunosupresyjnego (%)		
Mitoksantron	38 (56%)	344 (43%)
Metotreksat	9 (13%)	45 (6%)
Azatopiryna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

Na podstawie danych z badań AFFIRM, TYGRIS-US, STRATYFY-1 oraz szwedzkiego rejestru SM, obecność przeciwciał anti-JCV stwierdzono u około 55% pacjentów z SM. Zaobserwowano także, że odsetek osób zakażonych wirusem JC wzrasta z wiekiem, a ponadto jest wyższy w grupie mężczyzn niż wśród kobiet. [203] Otrzymane wyniki w populacji ogólnej porównano z wynikami otrzymanymi dla

54 pacjentów z PML (grupa reprezentatywna dla 212 potwierdzonych przypadków PML). U wszystkich 54 pacjentów z PML stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV oraz wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami ($p < 0,001$), wskazując jako czynnik ryzyka rozwoju PML występowanie przeciwciał anti-JCV. [203]

Pacjenci stosujący terapię immunosupresyjną przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV, a łączny czas trwania terapii natalizumabem przekraczał okres 2 lat (25–48 mies.), charakteryzują się najwyższym współczynnikiem zapadalności, wynoszącym ok. 11 przypadków na 1000 osób (11,2 [8,6; 14,3]). Wśród pacjentów JCV(+) nieleczonych wcześniej immunosupresyjnie, ryzyko PML jest o ponad połowę niższe niż u pacjentów wcześniej leczonych, z kolei najniższe ryzyko obserwowane jest u pacjentów JCV(-) i wynosi ono ok. 0,1 na 1000 osób [0,01; 0,35]. W tym wypadku współczynnik zapadalności został obliczony przy założeniu, że w analizowanej grupie chorych wystąpił 1 hipotetyczny przypadek PML. Współczynniki ryzyka rozwinięcia PML w zależności od czasu leczenia i wcześniejszej terapii, przedstawiono poniżej (Rysunek 4). [238]

Rysunek 4.
Współczynnik zapadalności na PML z uwzględnieniem czynników ryzyka [238]

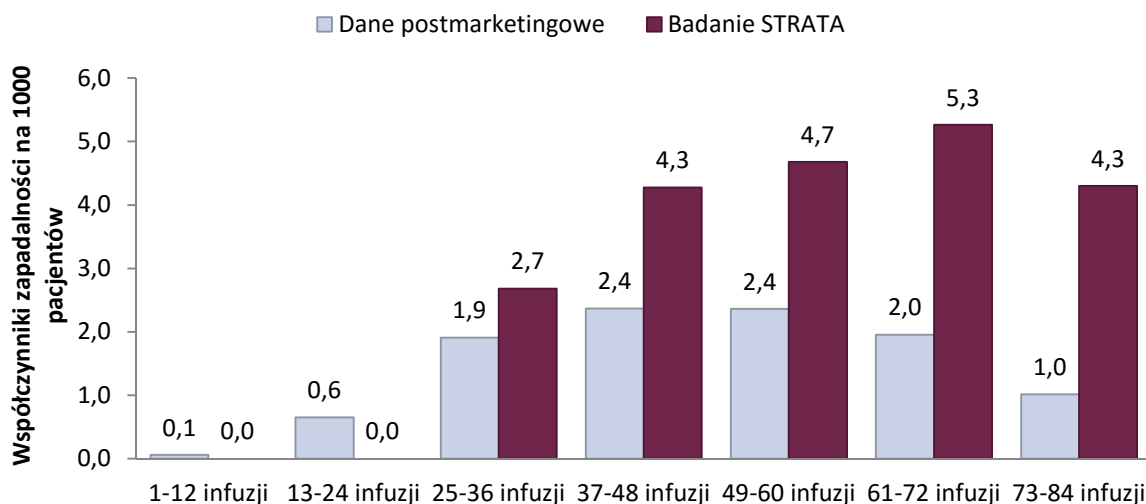


Współczynniki zapadalności podano jako wartość na 1000 osób [95% CI].

Poniżej (Wykres 2) przedstawiono jak kształtuje się współczynnik zapadalności na PML w zależności od liczby przyjętych infuzji natalizumabu. Wartości współczynników zostały oszacowane na podstawie danych postmarketingowych, dotyczących narażenia na NAT do lipca 2013 i 397 potwierdzonych

przypadków PML, odnotowanych do 6 sierpnia 2013 r. oraz na podstawie danych z badania STRATA, w którym odnotowano 14 przypadków PML (do 23 sierpnia 2013). [239]

Wykres 2.
Współczynniki zapadalności na PML w zależności od liczby przyjętych infuzji NAT [2]



Testy diagnostyczne

Zakażenie wirusem JC stanowi jeden z kluczowych czynników ryzyka rozwoju PML. [203] Wirus występuje powszechnie na całym świecie, a obecność przeciwciał anti-JCV stwierdza się u około 90% populacji ogólnoswiatowej. Po zakażeniu wirus zwykle przechodzi w fazę latencji i u większości osób nie wywołuje dolegliwości. Do jego aktywacji może dojść w warunkach upośledzenia funkcji układu immunologicznego, np. na skutek terapii immunosupresyjnej. [240] W celu zidentyfikowania osób narażonych na kontakt z wirusem JC, a przez to zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML, firmy Biogen Idec i Elan opracowały dwustopniowy immunoenzymatyczny test diagnostyczny (STRATIFY JCV™), przeznaczony do wykrywania przeciwciał anti-JCV występujących w surowicy lub w osoczu. [241–244] Test diagnostyczny STRATIFY JCV™ poddano krzyżowej walidacji (w trzech odrębnych laboratoriach), oceniającej precyzję w obrębie oznaczeń i pomiędzy oznaczeniami, w tym także czułość, swoistość, selektywność i zakłócenia matrycy, wiarygodność oraz stabilność odczynnika. Analiza ponad 100 próbek surowicy i osocza w każdym z ośrodków wykazała wyraźną zdolność testu STRATIFY JCV™ do wykrywania przeciwciał anti-JCV. [243]

Przydatność kliniczną testu STRATIFY JCV™ oceniano w ramach dużych, wieloośrodkowych, prospektywnych badań klinicznych (STRATA; STRATIFY-1, STRATIFY-2). [241, 242] W badaniu Gorelik 2010 ocenie statusu obecności przeciwciał poddano populację 831 pacjentów z SM biorącą udział w badaniu STRATA. Wynik dodatni oznaczenia uzyskano u 54% spośród 831 pacjentów, natomiast wyniki fałszywie negatywne u 2,5% (spośród 204 pacjentów), u których test referencyjny wykonany metodą PCR dał wynik dodatni. Ponadto obecność przeciwciał potwierdzono u wszystkich

17 pacjentów z PML, dla których dostępne były próbki pobrane (w okresie 6-180 mies.) przed rozpoznaniem PML. Wynik ten (100% trafnych detekcji) był istotnie statystycznie lepszy od teoretycznie oczekiwanego tj. 54% uzyskanego w populacji pacjentów z SM ($p < 0,0001$). [241] W badaniu STRATIFY-1, do którego zakwalifikowano 1096 pacjentów, obecność przeciwciał anti-JCV stwierdzono u 56% pacjentów, natomiast wyniki fałszywie negatywne uzyskano u 2,7% pacjentów. Uzyskanie w badaniu rezultaty były analogiczne do wyników innych badań, w których częstość występowania przeciwciał wahała się od 47 do 60% (np. TYGRIS-US – 47,6%; szwedzki rejestr SM – 55%; AFFIRM – 54,6%). [242, 245] Dodatkowo w badaniu STRATIFY-1, zaobserwowano, że przeciwciała anti-JCV występują istotnie statystycznie częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p = 0,0019$), a ich rozpowszechnienie wzrasta wraz z wiekiem ($p = 0,0001$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy częstością występowania przeciwciał anti-JCV a ekspozycją na natalizumab ($p = 0,9709$) oraz wcześniejszym stosowaniem terapii immunosupresyjnej ($p = 0,6632$). [242] Podobne obserwacje poczyniono w przekrojowym badaniu epidemiologicznym, obejmującym pacjentów z Europy, Kanady i Australii. Ponadto wykazano, że rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV było skorelowane z czasem trwania SM, jednak korelacja nie była istotna statystycznie po uwzględnieniu wieku pacjentów ($p = 0,977$). Nie wykazano również istotnego statystycznie powiązania rozpowszechnienia przeciwciał z typem SM (RRSM, SPSM, CIS) po dopasowaniu do wieku pacjentów. [14]

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

Poziom przeciwciał anti-JCV w surowicy lub osoczu, mierzonych w postaci indeksu (*anti-JCV antibody index*), może stanowić przydatne narzędzie, pozwalające szacować ryzyko PML podczas terapii natalizumabem. Retrospektywna analiza poziomu przeciwciał u 1039 pacjentów z SM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV, leczonych natalizumabem w badaniach AFFIRM oraz STRATIFY-1, którzy nie rozwinęli PML oraz 45 pacjentów z SM, u których wystąpiło PML (dane z badań klinicznych i postmarketingowych) wykazała, że indeks przeciwciał anti-JCV u pacjentów nie stosujących wcześniej żadnego leczenia immunosupresyjnego, był w sposób istotny statystycznie wyższy u pacjentów, u których wystąpiło PML w porównaniu z pacjentami, którzy nie rozwinęli PML (mediana 2,4 vs 1,4, $p < 0,0001$). Poniżej (Tabela 116) przedstawiono współczynniki ryzyka wystąpienia PML, oszacowane w grupach pacjentów z różnym poziomem przeciwciał, w zależności od czasu trwania terapii natalizumabem. [246]

Tabela 116.

Ryzyko rozwinienia PML u nieleczonych wcześniej immunosupresyjnie pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV, ze względu na czas leczenia natalizumabem [246]

Indeks przeciwciał anti-JCV	Ryzyko rozwinienia PML/1000 pacjentów [95% CI]		
	1–24 mies.	25–48 mies.	49–72 mies.
≤0,9	0,1 [0,0; 0,15]	0,3 [0,0; 1,28]	0,4 [0,0; 1,25]
≤1,1	0,1 [0,0; 0,23]	0,7 [0,0; 1,85]	0,7 [0,0; 1,98]
≤1,3	0,1 [0,0; 0,28]	1,0 [0,0; 2,38]	1,2 [0,0; 2,56]
≤1,5	0,1 [0,0; 0,30]	1,2 [0,20; 2,61]	1,3 [0,24; 2,78]
>1,5	1,0 [0,84; 1,07]	8,1 [7,06; 8,98]	8,5 [7,41; 9,46]
Brak indeksu	0,6 [0,42; 0,88]	5,2 [4,28; 6,19]	5,4 [4,03; 7,14]

Rokowanie

Oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu, jakim jest PML, może prowadzić do zgonu lub ciężkiego kalectwa. Zarówno z powodu braku skutecznych metod leczenia, jak i ze względu na szybki postęp choroby, PML ma złe rokowania – czas przeżycia od rozpoznania wynosi od 2 do 4 miesięcy [247], a śmiertelność w tym okresie wynosi od 30% do 50%, w zależności od podjętego leczenia i ciężkości choroby. [19] W przypadku PML związanej ze stosowaniem natalizumabu u pacjentów z SM wskaźnik ten jest nieco niższy – zgodnie z danymi z marca 2015, wynosi ona około 23%. [237] W przypadku dłuższego okresu przeżycia postępujące uszkodzenia tkanki nerwowej prowadzą przeważnie do znaczącej niepełnosprawności. [19] Wśród pacjentów z PML związaną z leczeniem natalizumabem choroba prowadziła przeważnie do umiarkowanej (ok. 50%) lub ciężkiej niesprawności (ok. 40%). [203]

W badaniu Vermersch 2011 analizie poddano grupę 35 pacjentów, u których zdiagnozowano PML. Oszacowano, że średni czas przeżycia od chwili diagnozy PML do zgonu wynosił około 3,1 miesiąca (mediana 1,8 mies.). Pacjenci, którzy przeżyli, charakteryzowali się młodszym wiekiem (40 vs 54 lata), niższą punkcją w skali EDSS przed rozpoznaniem PML (mediana 3,5 vs 5,5) oraz krótszym czasem od wystąpienia objawów do diagnozy PML (średnia 44 vs 63 dni) w porównaniu z pacjentami, u których następstwem rozwoju PML był zgon. Ponadto u 70% pacjentów, którzy zmarli, występowały rozlane zmiany w obrazie MRI. [248] Według danych aktualnych na dzień 6 sierpnia 2013, dotyczących 395 przypadków PML które wystąpiły po dopuszczeniu NAT do obrotu (132 przypadki obserwowane w badaniach klinicznych i 263 przypadki zgłaszane spontanicznie), współczynnik przeżycia pacjentów z PML wynosił 77% (303/395 pacjentów przeżyło, 92/395 zmarło). [238]

Według danych z 5 czerwca 2012, dotyczących 372 potwierdzonych wystąpień PML, 8,1% przypadków (30/372) początkowo przebiegało bezobjawowo i zostało rozpoznane za pomocą MRI. W tej grupie pacjentów okres od podejrzenia do rozpoznania PML był krótszy niż u pacjentów objawowych. U pacjentów bezobjawowych odsetek zmian PML, obserwowanych w MRI w jednym płacie był większy w momencie rozpoznania, niż u pacjentów objawowych. Wczesne rozpoznanie

PML, przerwanie leczenia natalizumabem i zastosowanie plazmaferezy, może prowadzić do poprawy stanu pacjentów. [238]

Obecnie brak jest danych, które pozwoliłyby na zidentyfikowanie i potwierdzenie czynników rokowniczych, jednak wyniki wstępnych analiz pozwalają podejrzewać, że późna diagnoza PML i rozsiane zmiany widoczne w obrazie MRI są związane z gorszymi rokowaniami, natomiast młodszy wiek w momencie wystąpienia choroby i niższy stopień niepełnosprawności przed wystąpieniem choroby są czynnikami korzystnymi. [203, 248, 249] U pacjentów z bezobjawowym PML w porównaniu do pacjentów z objawowym PML, obserwowano lepszy wskaźnik przeżycia (96,7% vs 75,4%), jak również istotnie statystycznie niższy poziom niesprawności (średni wynik EDSS: 4,9 vs 6,6 w 6 mies. po zdiagnozowaniu PML). [250] **Preferencje pacjentów i lekarzy odnośnie terapii natalizumabem w kontekście ryzyka PML**

W praktyce klinicznej, pomimo ryzyka rozwoju PML, wielu pacjentów decyduje się na rozpoczęcie terapii natalizumabem, nawet jeśli przebieg RRSM jest relatywnie łagodny. Inni natomiast nie akceptują ryzyka i nie decydują się na leczenie pomimo zaawansowanej choroby oraz niezadowolającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. [251] Heesen i wsp. przeprowadzili badanie ankietowe wśród 69 pacjentów oraz 66 neurologów, mające na celu ocenę percepcji ryzyka związanego z rozwojem PML. Badanie wykazało, że pacjenci istotnie statystycznie gorzej postrzegali swój stan zdrowia oceniany za pomocą skali VAS aniżeli ich lekarze (8,5. vs 6,5 pkt.; $p < 0,001$). Dodatkowo badanie ankietowe wykazało, że pacjenci istotnie statystycznie częściej niż lekarze byli skłonni kontynuować terapię natalizumabem pomimo zwiększonego ryzyka rozwoju PML (9,0 vs 6,1 pkt. w skali VAS; $p < 0,001$). Obserwowany efekt nie może być tłumaczony mniejszą zdolnością pacjentów do oszacowania ryzyka oraz brakiem zrozumienia materiałów informacyjnych, gdyż w obu grupach stosowano te same materiały informacyjne oraz badano stopień ich zrozumienia. [252]

Programy Zarządzania Ryzykiem

Producent leku Tysabri zaprojektował i wdrożył plany zarządzania ryzykiem obejmujące nie tylko nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ale także opracował metody ograniczające ryzyko oraz podjął działania umożliwiające wyjaśnienie, poznanie i scharakteryzowanie niewyjaśnionych kwestii bezpieczeństwa. Opracowane zostały materiały informacyjne przeznaczone zarówno dla pacjenta, jak i lekarza, [238] oraz narzędzia edukacyjne, jak na przykład dostępne drogą elektroniczną platformy edukacyjne. [253] Karta informacyjna pacjenta, karta ostrzegawcza oraz formularze rozpoczęcia i kontynuacji terapii wchodzące w skład materiałów informacyjnych zostały zamieszczone w Aneksie.

Przejrzysta struktura programów umożliwia gromadzenie oraz ocenę występujących działań niepożądanych. W programie zarządzania ryzykiem monitorowane są m.in. 3 główne kwestie dotyczące: liczby infuzji, reakcji nadwrażliwości oraz tworzenia się przeciwciał i rozwój PML. Głównym celem programu zarządzania ryzykiem jest promowanie podejmowania świadomych decyzji (uwzględniających stosunek korzyści do ryzyka) odnośnie stosowania natalizumabu, minimalizowanie ryzyka wstąpienia PML oraz zgonu lub niepełnosprawności będących następstwem rozwoju PML,

oszacowanie współczynnika zapadalności na PML, określenie czynników ryzyka związanych z wystąpieniem PML oraz innych ciężkich infekcji oportunistycznych, a także ocena długoterminowego bezpieczeństwa. [94, 254]

W ramach planu zarządzania ryzykiem zostały uruchomione programy:

- **TOUCH** – obligatoryjny program przepisywania preparatu Tysabri w Stanach Zjednoczonych, który zapewnia właściwe i świadome stosowanie leku. Celem programu jest monitorowanie bezpieczeństwa pacjentów, głównie w zakresie występowania PML oraz innych oportunistycznych infekcji. [254]
- **TYGRIS** – dobrowolne ogólnopolskie badanie obserwacyjne, którego celem jest ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa natalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W ramach tego badania klinicznego na podstawie dokumentacji medycznej zbierane są dane na temat: przebiegu choroby, wcześniejszego stosowania natalizumabu, wcześniejszych terapii (immunomodulującej, przeciwnowotworowej, immunosupresyjnej) oraz wszystkich ciężkich działań niepożądanych. [254]
- **TOP** – obserwacyjny postmarketingowy program prowadzony w Europie, Australii i Kanadzie, którego celem jest ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa, w tym także neurologicznych działań niepożądanych w populacji docelowej wynoszącej 5000 pacjentów. [254]
- **STRATA** – międzynarodowe badanie zaprojektowane do oceny długoterminowego profilu skuteczności i bezpieczeństwa. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach AFFIRM, SENTINEL, GLANCE i STARS, u których nie stwierdzono w wywiadzie obecności przeciwciał przeciw natalizumabowi. [2, 254]

Ponadto uruchomiono także dobrowolny rejestr ciąży (TPER), w którym docelowo mają zostać zgromadzone dane na temat przebiegu minimum 300 ciąży u pacjentek, którym podawano preparat Tysabri. Do listopada 2010 roku zostały w nim zarejestrowane 281 pacjentki, a uzyskane na podstawie wstępnej analizy wyniki nie wykazały jakiegokolwiek związku pomiędzy ekspozycją na natalizumab a przebiegiem ciąży (nie obserwowano wpływu terapii na występowanie spontanicznych poronień, malformacji płodu, ciąży pozamacicznych, martwych urodzeń oraz konieczności przerywania ciąży). [255] Do maja 2012 zarejestrowano 375 pacjentek (368 z SM i 7 z chorobą Leśniowskiego–Crohna) – również dane uzyskane w tym okresie obserwacji nie wskazywały na zwiększoną w stosunku do populacji ogólnej częstość niekorzystnych powikłań. [256] W oparciu o ten rejestr wprowadzono zmiany do ChPL, informujące iż dostępne dane nie wskazują, aby ekspozycja na natalizumab miała wpływ na wynik ciąży. [25]

8.2.1.2. Inne działania niepożądane

Zaobserwowane dane w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w badaniach długookresowych (TOP, STRATA) są spójne z danymi raportowanymi w badaniach klinicznych. Również wyniki z badań II fazy (badania określające dawkę) nie zmieniają dotychczas opisanego profilu bezpieczeństwa

natalizumabu. Ciężkie działania niepożądane nie należały do zjawisk częstych i raportowano je u 8% pacjentów w badaniu TOP [1] oraz u 19% pacjentów w badaniu STRATA MS [2], podczas gdy w badaniach AFFIRM i SENTINEL opisano je u odpowiednio 19% i 18% pacjentów. [79, 95]

Opisywano również przypadek gwałtownego nawrotu choroby zakończony zgonem 3 miesiące po zaprzestaniu stosowania natalizumabu. [257] Kolejnym ryzykiem związanym z zaprzestaniem stosowania NAT jest możliwość wystąpienia zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej IRIS. Może on prowadzić do śmierci pacjenta lub wystąpienia ciężkich powikłań. [258–260] Zarówno pogorszenie przebiegu SM, jak i wystąpienie IRIS może być obserwowane nawet jeśli u pacjentów nie występuje PML. [257]

Infekcje oportunistyczne

Na podstawie analizy doniesień z długoterminowych badań klinicznych zaobserwowano, że ciężkie infekcje występowały u 1,1% pacjentów (38 przypadków na 3484 pacjentów) uczestniczących w programie TOP, u 1,3% pacjentów biorących udział w programie TYGRIS (40 przypadki na 3062 pacjentów). [254, 261]. Podczas 5-letniego okresu obserwacji w badaniu STRATA infekcje (raportowane jako ciężkie działania niepożądane) obserwowano u 4% (44/1094) pacjentów. [2] W dłuższym okresie obserwacji (ponad 5 lat, mediana liczby infuzji wynosząca 65) ciężkie infekcje obserwowano u 5% (58/1094) pacjentów. [166]

Reakcje alergiczne oraz reakcje nadwrażliwości

Reakcje alergiczne oraz reakcje nadwrażliwości na natalizumab raportowano m.in. w 2 dużych pod względem liczebności programach TYGRIS (N = 3062) i TOP (N = 3484). W obu z nich ciężkie reakcje należały do rzadkich zdarzeń, które obserwowano u 0,6% oraz 0,7% pacjentów odpowiednio w programie TYGRIS i TOP. [254, 261] W ciągu pierwszych 48 tygodni obserwacji w badaniu STRATA, reakcje alergiczne po podaniu NAT obserwowano u 55 spośród 1094 pacjentów (5%). Były one zdefiniowane jako jakakolwiek reakcja występująca w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji natalizumabu. Reakcje alergiczne występowały częściej u pacjentów, którzy wcześniej przyjęli już 1 lub 2 dawki NAT (13/55 pacjentów, 24%). Najczęstszymi zdarzeniami związanymi z infuzją, były ból głowy oraz reakcje nadwrażliwości, których odnotowano 8, w tym 3 ciężkie i 4 u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 lub 2 infuzje NAT. [2]

Nowotwory

Nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem preparatu Tysabri a rozwojem nowotworów. Analiza danych z długoterminowych badań klinicznych wykazała, że nowotwory diagnozowano zaledwie u 0,5% pacjentów (20 na 2311 pacjentów) w programie TOP [262] oraz u 2% pacjentów (25 na 1094 pacjentów) w badaniu STRATA [2] podczas obserwacji trwającej ok. 4–4,5 roku. W dłuższym okresie obserwacji (ponad 5 lat, mediana liczby infuzji wynosząca 64–65) nowotwory obserwowano u 3% (33/1094) pacjentów. [165, 166]

8.2.2. Fingolimod

Odnalezione w toku analizy alerty związane z bezpieczeństwem terapii fingolimodem oraz dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że do najpoważniejszych powikłań pojawiających się podczas leczenia FNG należą zdarzenia sercowo-naczyniowe. Obserwowano również przypadki występowania obrzęku płamki żółtej, infekcji, zaburzeń czynności wątroby oraz dotyczących układu oddechowego, jak również przypadki pojawienia się zaburzeń hematologicznych i nowotworów.

8.2.2.1. Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez FDA bradykardia oraz blok przedsionkowo-komorowy I i II stopnia to jedne z najczęstszych ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem fingolimodu w dawce 0,5 mg. U pacjentów stosujących FNG obserwowano spadek częstości akcji serca występujący już po godzinie po przyjęciu pierwszej dawki leku. Częstość akcji serca osiągała najniższy poziom po około 5–6 godzinach od podania pierwszej dawki leku, a następnie wracała do wartości wyjściowych po upływie 3 mies. [163] Do pozostałych częstych działań niepożądanych należały również infekcje, zaburzenia układu nerwowego i nieprawidłowości obserwowane w badaniach laboratoryjnych (głównie związane z poziomem enzymów wątrobowych). W pracach opisujących fazy przedłużenia badań FREEDOMS i TRANSFORMS do 2 lat również raportowano występowanie zdarzeń kardiologicznych po zmianie leczenia z IFNB na FNG. [263–265] Zdarzenia kardiologiczne raportowano również w dłuższym okresie obserwacji (do 4,5 roku) w fazach przedłużonych badań FREEDOMS i FREEDOMS II (zarówno w grupie pacjentów od początku leczonych FNG, jak i tych którzy otrzymywali wcześniej PLC). [154, 266, 267] Występowanie zdarzeń kardiologicznych było również obserwowane we wszystkich grupach pacjentów podczas fazy przedłużonej badania TRANSFORMS. Jako ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane było również wystąpienie bradykardii i bloku przedsionkowo-komorowego stopnia II. [268] W badaniu LONGTERMS, obejmującym część pacjentów, którzy ukończyli fazy podstawowe badań FREEDOMS i TRANSFORMS, raportowano występowanie nadciśnienia, jak również zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Częstość występowania obu rodzajów zdarzeń niepożądanych była porównywalna z obserwowaną wcześniej w fazach podstawowych badań FREEDOMS i TRANSFORMS. [174, 269]

W USA opisano również przypadek 20-letniego pacjenta, u którego po 21 godzinach od zażycia pierwszej dawki fingolimodu (0,5 mg) nastąpiła trwająca 7,5 sekundy asystolia, a następnie bradykardia (30–40 uderzeń serca na minutę). W tym czasie pacjent uskarżał się na złe samopoczucie i nudności, po czym stracił przytomność i wystąpiły u niego konwulsje. Przez kolejne 12 godzin jego serce pracowało z częstością 50 uderzeń na minutę, a po 48 godzinach od podania pierwszej dawki leku osiągnęło stan wyjściowy (60–70 uderzeń serca na minutę). Pacjent ze względu na wcześniejsze zachowania socjopatyczne zażywał rysperydon (0,25 mg rano i 1 mg wieczorem), którego dobrze poznanym efektem ubocznym są zaburzenia przewodzenia obejmujące bradykardię zatokową, blok przewodzenia, wydłużenie odstępu QT i asystolię. W trakcie 2-letniej terapii

rysperydonem nie zaobserwowano jednak u pacjenta żadnych nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym. Ich wystąpienie po zażyciu fingolimodu wskazywałoby na synergistyczne działanie obu leków. [270]

W jednośrodkowym badaniu obserwacyjnym, obejmującym 212 pacjentów leczonych FNG w dawce 0,5 mg, oceniano występowanie nieprawidłowości w elektrokardiogramie po podaniu pierwszej dawki leku. Nieprawidłowości raportowane były u 54 pacjentów (25,5%) w ciągu pierwszych sześciu godzin po podaniu leku – najczęściej obserwowano wydłużenie odstępu QT (u 23 pacjentów). Odnotowano również jeden (0,22%) przypadek wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego stopnia II. W długotrwałym okresie obserwacji, trwającym średnio 1,5 roku, obserwowano ponadto migotanie przedsionków wymagające leczenia (u jednego pacjenta) oraz długotrwały wzrost ciśnienia krwi (5 przypadków). [271]

8.2.2.2. Inne działania niepożądane

Do ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya należy **obrzęk płamki żółtej**. To działanie niepożądane było raportowane częściej przy wyższych niż zalecana w przypadku SM dawkach fingolimodu. Zgodnie z danymi FDA oraz doniesieniami literaturowymi, u pacjentów stosujących opiswany lek w dawce 0,5 mg obrzęk płamki żółtej zdarza się stosunkowo rzadko. W fazie przedłużenia badania TRANSFORMS do 2 lat, po zmianie leczenia z IFNB na FNG również raportowano występowanie tego działania niepożądanego. [265, 272] Obrzęk płamki żółtej raportowano również w fazie przedłużonej badania FREEDOMS, gdzie pacjentów obserwowano maksymalnie do 4,5 roku, a także podczas trwania fazy przedłużonej badania TRANSFORMS. [266, 268, 273]

Kolejnym ciężkim działaniem niepożądanym opisanym w raporcie FDA oraz w innych doniesieniach były **zaburzenia dotyczące układu oddechowego**. [163, 264] Zgodnie z danymi FDA w trakcie terapii produktem leczniczym Gilenya obserwowano zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla. Jedynie zmiany dotyczące pierwszego z wymienionych parametrów ustępowały spontanicznie po odstawieniu leku. W badaniu LONGTERMS raportowano występowanie zaburzeń oddechowych, których częstość była porównywalna z obserwowaną w fazach podstawowych badań FREEDOMS i TRANSFORMS. [174, 269]

Jako działanie niepożądane związane z terapią fingolimodem raportowano również **infekcje**, które były przyczyną 2 spośród 14 raportowanych w przeglądzie FDA zgonów, uznanych za prawdopodobnie związane z otrzymywaną terapią. [264, 274] Częstość występowania ciężkich infekcji w trakcie fazy przedłużenia (drugiego roku) badania TRANSFORMS była podobna, jak w trakcie pierwszego roku obserwacji. [265] Infekcje były również raportowane w czasie 4-letniego okresu obserwacji w fazach przedłużonych badań FREEDOMS i FREEDOMS II. [266, 267] Infekcje były również raportowane we wszystkich podgrupach pacjentów, biorących udział w fazie przedłużonej badania TRANSFORMS. [268] Częstość występowania infekcji, obserwowana w trakcie badania

LONGTERMS była niższa w porównaniu z obserwowaną wcześniej w fazach podstawowych badań FREEDOMS i TRANSFORMS. [174, 269]

Raportowano również **zaburzenia czynności wątroby**, objawiające się podniesieniem poziomu enzymów wątrobowych, takich jak ALT, AST czy GGT. [163, 263, 274] Zgodnie z danymi zawartymi w przeglądzie FDA ryzyko wzrostu aktywności ALT powyżej trzykrotnej wartości normy wynosiło 8,5%, ale zazwyczaj nie obserwowano równoczesnego podniesienia poziomu bilirubiny i AST. Raportowano również pojedyncze przypadki wystąpienia niewydolności wątroby i żółtaczk. Niewydolność wątroby wystąpiła u pacjentki zakażonej wirusem półpaśca, natomiast żółtaczka u pacjenta z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu E. Podniesiony poziom ALT był najczęstszą przyczyną (związaną z badaniami laboratoryjnymi) prowadzącą do przerwania udziału w badaniu. [163] Po zmianie leczenia z IFNB na FNG w fazie przedłużenia badania TRANSFORMS zaobserwowano zwiększenie częstości występowania tego działania niepożądanego, natomiast u pacjentów leczonych FNG przez okres 2 lat częstość ta nie uległa zmianie. [265] W fazie przedłużonej badania FREEDOMS podniesiony poziom enzymów wątrobowych obserwowano we wszystkich grupach pacjentów, a ich częstość była porównywalna, jednak odsetek pacjentów był wyższy w grupach otrzymujących dawkę 1,25 mg. W grupie pacjentów od samego początku leczonych FNG w dawce 1,25 mg, obserwowano również występowanie kamicy żółciowej (raportowanej jako ciężkie działanie niepożądane). [266] W analogicznej grupie pacjentów biorących udział w fazie przedłużonej badania FREEDOMS II, raportowano podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej. [267] Również w fazie przedłużonej badania TRANSFORMS we wszystkich podgrupach pacjentów obserwowano występowanie zaburzeń czynności wątroby oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych. [268]

Zgodnie z danymi zawartymi w przeglądzie FDA u pacjentów leczonych FNG obserwowano również przypadki **nowotworów**, przy czym w przypadku dawki 0,5 mg najczęstszym był rak podstawnokomórkowy (0,7% pacjentów). Nowotwory (przerzutujące raki piersi i jajnika) były również przyczyną śmierci 2 pacjentów z SM leczonych FNG, której powiązanie ze stosowaną terapią nie może być wykluczone. Dodatkowo u 1 pacjenta podejrzewa się również zgon z powodu chłoniaka, jednak przyczyna nie została jednoznacznie potwierdzona. [163] W publikacjach raportujących dane z fazy przedłużenia badania TRANSFORMS, w grupie leczonej przez dwa lata FNG zaobserwowano 4 dodatkowe przypadki nowotworów, oprócz 8 raportowanych w ciągu pierwszych 12 miesięcy. [264, 265] W trakcie niesystematycznego przeszukiwania literatury znaleziono również dwa opisy przypadków pojawienia się czerniaka u pacjentów leczonych FNG. U obu pacjentów zdecydowano o przerwaniu terapii. [275, 276] W pracach opisujących fazy przedłużone badań FREEDOMS i FREEDOMS II także raportowano występowanie nowotworów (rak podstawnokomórkowy, płaskonabłonkowy, mięśniaki macicy), jednak występowały one z porównywalną częstotliwością we wszystkich podgrupach pacjentów. [266, 267] Częstość występowania nowotworów złośliwych obserwowana w trakcie badania LONGTERMS była taka sama, z kolei częstość raków skóry niższa, niż obserwowana wcześniej w fazach podstawowych badań FREEDOMS i TRANSFORMS. [174, 269]

U pacjentów leczonych FNG raportowano również występowanie **zaburzeń hematologicznych**. Zgodnie z danymi zawartymi w przeglądzie FDA obserwowano niewielki (5%), zależny od dawki FNG, spadek ilości płytek krwi, który osiągał najwyższe wartości w 1. miesiącu prowadzenia terapii. Nie jest znane jego znaczenie kliniczne. Raportowano również występowanie poważnych zaburzeń dotyczących liczby płytek krwi – u jednego pacjenta odnotowano trombocytopenię wymagającą przerwania leczenia. Pacjent nie powrócił w pełni do zdrowia do 9 miesięcy od zakończenia terapii. Terapia FNG była związana również z występowaniem limfopenii – liczba limfocytów ulegała obniżeniu o 28% i utrzymywała się w trakcie leczenia, powracając do wartości wyjściowych zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy od przerwania terapii. U około 20% pacjentów najniższy osiągnięty poziom limfocytów wynosił 10% poziomu wyjściowego. [163] W fazie przedłużenia badania TRANSFORMS, po zmianie leczenia z IFNB na FNG zaobserwowano zwiększenie częstości występowania limfopenii z 0 do 12%. Podobna zależność była widoczna również w przypadku pacjentów leczonych tylko FNG – częstość występowania limfopenii wzrastała wraz z czasem trwania terapii (z 0,2% do 10,5%). [263, 265] Zaburzenia hematologiczne obserwowane były również podczas trwania fazy przedłużonej badania FREEDOMS, podczas których raportowano limfopenię i zwiększenie liczby limfocytów (oba rodzaje AE występowały z największą częstością u pacjentów od samego początku leczonych FNG w dawce 1,25 mg). [266] Limfopenia była również raportowana podczas trwania fazy przedłużonej badania TRANSFORMS. [268]

8.2.3. Interferony beta

8.2.3.1. Objawy grypopodobne

Jednym z najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem IFNB są objawy grypopodobne. Zdarzenia te obserwowane były we wszystkich odnalezionych źródłach danych. Objawy grypopodobne definiowane były najczęściej poprzez obecność: gorączki, dreszczy, bólów mięśni oraz pocenia się. [277] W niektórych publikacjach przy definicji tych zdarzeń uwzględniano również złe samopoczucie oraz ból głowy. [278]

Wieloletnia, przekraczająca 7-letni horyzont czasowy obserwacja w ramach faz przedłużonych badań randomizowanych MSRG (Herndon 2005; [279]) oraz IFNB (Reder 2010; [280]) wskazała, że objawy grypopodobne należały do jednych z najczęściej raportowanych powikłań terapii IFNB (odpowiednio 32% oraz 74% pacjentów), stanowiąc najczęstszą przyczynę przerywania terapii (Reder 2010). Również w krótszym, tj. 2-letnim okresie obserwacji w fazie wydłużonej badania PRISM (Gold 2005) częstość występowania objawów o charakterze grypopodobnym była wysoka (50%). [281]

Podobnie obserwacja rzeczywistej praktyki klinicznej w terapii RRSM, prowadzona przez 24 mies., której wyniki opublikowano w pracy Jongen 2011 (N = 275), wykazała, że objawy grypopodobne należą do zjawiska często raportowanego wśród pacjentów leczonych IFNB. Odsetek pacjentów zgłaszających powikłania o charakterze grypopodobnym wynosił w 52,4%, a liczba zgłaszanych zdarzeń wynosiła 150 (38,7% wszystkich zdarzeń niepożądanych). [282]

W dwóch badaniach randomizowanych (Manova 2009 oraz Hurwitz 2008) [283, 284], w których ocenie porównawczej poddawano dwa różne schematy dawkowania IFNB, częstość raportowania symptomów grypopodobnych w grupach z dawkami zarejestrowanymi wahała się od 34% (Hurwitz 2008) do 55% (Manova 2009). Jednocześnie wyniki pracy Manova 2009 wskazują, że objawy grypopodobne były kontrolowane poprzez stosowanie leków przeciwzapalnych z grupy NLPZ (m.in. paracetamolu oraz ibuprofenu) i z tego względu częstość ich zgłaszania zmniejszała się w czasie. Wyniki sporne z dotychczas opisywanymi uzyskali autorzy pracy obserwacyjnej PROOF (Minagar 2008 [285]), w którym Avonex porównywano z Rebif. Odsetek pacjentów zgłaszających powikłania grypopodobne wynosił dla tych leków odpowiednio 5,8% i 4,5%, jednakże dane te pochodzą jedynie z 6-miesięcznego okresu obserwacji i uzyskane były na stosunkowo małej liczbie próbie pacjentów (łącznie 136 pacjentów).

Informacje zawarte w przeglądzie systematycznym Giovannoni 2012, w którym populację łączną stanowiło 52 194 pacjentów z SM, wskazują, że częstość występowania symptomów grypopodobnych po podaniu IFNB wynosiła od 32% do 57%, z najwyższymi wartościami w grupie pacjentów leczonych IFNB-1a domięśniowo, a najniższymi wśród pacjentów otrzymujących IFNB-1b podskórnie. Jednocześnie dane zebrane na potrzeby przeglądu nie potwierdzają zależności pomiędzy zmianą częstości występowania objawów grypopodobnych a wydłużeniem czasu trwania leczenia (zdarzenia stałe w czasie). [286]

8.2.3.2. Reakcje i infekcje w miejscu wstrzyknięcia

Z uwagi na formę podania i jednoczesny niewielki odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, do zdarzeń niepożądanych często towarzyszących terapii IFNB należą także powikłania skórne, powstające w miejscu podania leku. Obejmują one przeważnie: obrzęk, krwawienie, nadwrażliwość, zapalenie, martwicę oraz ból. [277] W niektórych pracach definicja tego punktu końcowego uwzględnia również takie objawy jak: wysypka, zasinienia [287], zwłóknienia, atrofia oraz wybroczyny [288].

Długookresowe dane pochodzące z faz przedłużonych badań PRISM, MSCRG oraz IFNB MS wskazują, że powikłania skórne obserwowane po podaniu leku raportowane są przez $\geq 35\%$ pacjentów leczonych IFNB. [279–281, 289] W trakcie dwóch pierwszych lat fazy wydłużonej badania PRISMS częstość reakcji zapalnych wynosiła średnio 64%, pozostałe powikłania w miejscu aplikacji leku zgłaszało 32% pacjentów. W publikacji Cohen 2010, w której opisane są wyniki kolejnych 4 lat obserwacji w ramach fazy wydłużonej tego badania, zaburzenia dermatologiczne w miejscu wkłucia zostały wskazane jako najczęstsze powikłanie towarzyszące terapii IFNB (brak dokładniejszych danych w publikacji). Jednocześnie podano informację, że była to najpowszechniejsza przyczyna przerywania terapii IFNB. Obserwacje w dłuższych horyzontach czasowych dostępne dla faz przedłużonych badań MSCRG oraz IFNB (odpowiednio 8 oraz 16 lat) wskazują, że pojawianie się powikłań skórnych po podaniu leku utrzymuje się w czasie. W badaniu MSCRG odsetek pacjentów, u których w 8-letnim okresie obserwacji wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane w miejscu wkłucia, wynosił 35%, z kolei w 16-letnim horyzoncie czasowym był on niespełna dwukrotnie większy (62%).

[279, 280] Wśród najczęstszych powikłań w miejscu podania leku wymieniane są: infekcje, ból, rumień oraz wybroczyny i opuchlizna. [280, 281] W niektórych przypadkach obserwowano także nekrozę tkanki skórnej, jednakże było to zjawisko rzadkie (0–4%). [280, 281]

Częstość zaburzeń skórnych w wyniku podania leku raportowano również w dwóch próbach obserwacyjnych (Jongen 2011 oraz Beer 2011). Analiza danych w pracy Beer 2011, przeprowadzona na 389 pacjentach leczonych IFNB w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że podczas pierwszej wizyty lekarskiej dolegliwości skórne w miejscu wkłucia zgłosiło 207 leczonych (53%). W badaniu Jongen 2011 ból w miejscu podania leku zgłaszało 6,5% pacjentów. [282, 290]

W badaniach RCT porównujących różne schematy dawkowania IFNB częstość zgłaszania powikłań skórnych była wysoka i wynosiła od 66% (Hurwitz 2008) do 80% (Manova 2009; 1 mies. terapii). [283, 284] W pracy Manova 2009 częstość raportowania dermatologicznych działań niepożądanych spadała w czasie, przy czym po 2 latach terapii dolegliwości skórne w dalszym ciągu odczuwało 35% pacjentów. W badaniu PROOF zasinięcia w miejscu podania raportowało 7% leczonych, pozostałe reakcje występowały u 5% pacjentów. [285]

Dane z przeglądu systematycznego Giovannoni 2012 wskazują, że komplikacje skórne w miejscu wkłucia zgłaszało 3518 z 9027 pacjentów leczonych IFNB. Najczęściej powikłania skórne raportowano u pacjentów leczonych IFNB-1a w podaniu podskórnym (65%), najrzadziej w przypadku IFNB-1a w podaniu domięśniowym (22%). Dane zebrane w przeglądzie nie potwierdzają zależności pomiędzy występowaniem zmian skórnych a długością trwania terapii. [286]

8.2.3.3. Depresja, myśli samobójcze i samobójstwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w przeglądzie FDA depresja jest stosunkowo często występującym zaburzeniem psychicznym wśród pacjentów z SM, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby. Potencjalne zwiększenie częstości występowania depresji lub nasilenia jej objawów u chorych ze stwierdzonymi zaburzeniami nastroju może stanowić istotne zagrożenie, szczególnie w kontekście zwiększonego ryzyka myśli oraz prób samobójczych. [277]

Analiza danych dla długoletniego horyzontu czasowego w ramach faz przedłużonych badań RCT wykazała, że zjawisko doświadczania lub pogłębiania się stanu depresyjnego wśród pacjentów leczonych IFNB jest obserwowane często. Dane zebrane po 8 i 16 latach od zakończenia faz randomizowanych badań MSCRG oraz IFNB MS są spójne i wskazują, że odsetek pacjentów, u których stwierdza się depresje, wynosi 40–42%. [279, 280] Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji z fazy przedłużonej badania MSCRG związek pomiędzy stosowanym leczeniem a zjawiskiem depresji stwierdzono u 15% pacjentów. [279] W trwającej 2 lata fazy przedłużonej badania PRISMS odsetek pacjentów zgłaszających zaburzenia nastroju związane z depresją wynosił średnio 26% (23–29%). [281] Dane dotyczące myśli oraz prób samobójczych przedstawiono w dwóch pracach z faz przedłużonych (PRISMS oraz MSCRG). Łącznie zaraportowano 8 prób samobójczych oraz 1 przypadek myśli samobójczych bez podjęcia próby samobójczej. W jednym przypadku próba

samobójcza zakończyła się zgonem. [279, 281] W badaniu MSCRG wszystkie próby określono jako prawdopodobnie niezwiązane z otrzymywaną terapią. [279]

Zgodnie z wynikami obserwacji rzeczywistej praktyki klinicznej, przedstawionymi w pracy Jongen 2011 [282], depresję raportowano u 11 pacjentów (4%), w dwóch przypadkach klasyfikując ją jako ciężkie działanie niepożądane. W dwóch przypadkach odnotowano także próby samobójcze. Jeden przypadek depresji zaklasyfikowanej do SAEs, jak również obie próby samobójcze uznano za najprawdopodobniej powiązane z otrzymywaną terapią. We wszystkich przypadkach prowadziły one do zaprzestania terapii IFNB.

Dane dotyczące odsetka pacjentów leczonych IFNB, u których stwierdzono depresję, raportowano również w jednym badaniu RCT porównującym różne dawki IFNB (Hurwitz 2008). W grupie z dawką zarejestrowaną IFNB depresję odnotowano u 8% pacjentów. Nie przedstawiono danych dotyczących prób oraz myśli samobójczych. [284]

Analiza danych w przeglądzie systematycznym Giovannoni 2012 wskazała, że średnia częstość depresji wynosi 7–11% w przypadku IFNB-1a oraz <2% w przypadku IFNB-1b, z maksymalnymi wartościami sięgającymi 40%. [286]

8.2.3.4. Inne działania niepożądane

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

Ból głowy wskazywany jest obok objawów grypopodobnych oraz reakcji w miejscu wkłucia jako najczęstsze działanie niepożądane związane z terapią IFNB. Dane z faz przedłużonych badań wskazują, że w trakcie długoletniego stosowania IFNB ból głowy dotykał 28–58% leczonych. W rzeczywistej praktyce klinicznej (Jongen 2011) odsetek pacjentów raportujących ból głowy wynosił 13,1%. W badaniach RCT porównujących różne dawki IFNB odsetki te w grupach z dawkami zarejestrowanymi wynosiły 32% w pracy Hurwitz 2008 oraz 50% w pracy Manova 2009 (w trakcie pierwszego miesiąca terapii). [279–284, 289, 291]

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

Terapii IFNB towarzyszy często również ogólne poczucie **zmęczenia i złego samopoczucia**. W fazach przedłużonych badań RCT odsetek pacjentów stosujących IFNB długoterminowo, u których wystąpiły dolegliwości związane ze zmęczeniem, wynosił 36% (PRISMS), a złe samopoczucie raportowało 23% pacjentów (IFNB MS). W trakcie obserwacji w warunkach rzeczywistej praktyki

klinicznej zdarzenia te raportowane były odpowiednio przez 4% i 1,5% leczonych. W badaniach RCT porównujących różne dawki IFNB odsetki te w grupach z dawkami zarejestrowanymi wynosiły 34% w pracy Hurwitz 2008 oraz 60% w pracy Manova 2009 (w trakcie pierwszego miesiąca terapii). [279–284, 289]

W trakcie długoterminowego stosowania IFNB w ramach faz przedłużonych **ból mięśni** raportowało 18% chorych w badaniu PRISMS, 22% pacjentów w badaniu IFNB MS oraz 48% chorych w badaniu MSCRG. W rzeczywistej praktyce klinicznej odsetek pacjentów doświadczających tego działania niepożądanego wynosił 7%. [292] W badaniach RCT porównujących różne dawki IFNB odsetki te w grupach z dawkami zarejestrowanymi wynosiły 26% w pracy Hurwitz 2008 oraz 45% w pracy Manova 2009 (w trakcie pierwszego miesiąca terapii). [279–284, 289]

Podczas stosowania terapii IFNB raportowano również nieprawidłowe wyniki **badania laboratoryjnych**. Obserwowano zarówno **zaburzenia hematologiczne**, jak i **zaburzenia funkcji wątroby**. Spadek poziomu białych krwinek raportowano w fazach przedłużonych PRISMS oraz MSCRG. Odsetek pacjentów doświadczających tego zdarzenia wynosił 41% w badaniu MSCRG. W badaniu PRISMS limfocytopenię w trakcie 2 lat fazy przedłużonej raportowano u 28%, a granulocytopenię u 10%. Obserwowano także częste przypadki wzrostu poziomu monocytów oraz neutrofilii (odpowiednio 48% i 30% pacjentów z badani MSCRG). [279, 281] W fazie randomizowanej badania Hurwitz 2008 w grupie z dawką zarejestrowaną leukopenię i limfocytopenię odnotowano odpowiednio u 24% i 5% pacjentów. [284] W trakcie długoterminowego stosowania IFNB wzrost aktywności ALT stwierdzono u ponad 30% leczonych (PRISMS oraz MSCRG). [279, 281] Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu MSCRG przebieg tych zdarzeń był najczęściej łagodny. Wzrost poziomu AST obserwowano rzadziej ($\geq 22\%$ w MSCRG), najczęściej o charakterze łagodnym. Analogiczne obserwacje pochodzą z fazy randomizowanej badania Hurwitz 2008, w którym odsetek pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT i AST w grupie z dawką zarejestrowaną wynosił odpowiednio 37% oraz 21%. [284]

Analiza danych w przeglądzie Giovannoni 2012 wykazała, że wymienione zdarzenia występują z podobną częstością w przypadku preparatów IFNB-1a bez względu na sposób ich podania, natomiast rzadziej obserwuje się je po podskórnym podaniu IFNB-1b. [286]

8.2.4. Octan glatirameru

8.2.4.1. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem octanu glatirameru są reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zdarzenia te były obserwowane we wszystkich odnalezionych źródłach danych. W definicji tych zdarzeń uwzględnia się przeważnie zaczerwienienia, opuchliznę oraz ból i swędzenie w miejscu podania. Raportowano również stwardnienie [293, 294], a także zasinienie i stan zapalny [278].

W publikacjach z faz przedłużonych badania Bornstein 1987 oraz Johnson 1995, w których GA stosowano przez odpowiednio ≤ 22 lata oraz ≤ 15 lat, reakcji w miejscu podania leku doświadczało przynajmniej 50% leczonych (brak dokładniejszych danych w publikacjach). Obserwowano również przypadki wystąpienia lipodystrofii ($n = 6$). Po 6 latach terapii w badaniu Johnson 1995 oraz ≤ 22 latach w badaniu Bornstein 1987 nie raportowano przypadków nekrozy tkanki skórnej w miejscu podania leku. [295–301]

Obserwacja rzeczywistej praktyki klinicznej (Fiore 2005, Beer 2011) przeprowadzona na 53 pacjentach z SM leczonych GA wykazała, że częstość raportowania tych zdarzeń wyniosła 29-30% w warunkach pozaeksperymentalnych. Najczęściej pacjenci zgłaszali zaczerwienienia w miejscu podania, świąd, opuchliznę, rumień oraz zsinienie. [290, 302]

Dane dotyczące reakcji w miejscu podania leku raportowano również w przeglądzie systematycznym Giovannoni 2012, opartym na wynikach badań randomizowanych i obserwacyjnych ($N = 1\,997$). Analiza zebranych na potrzeby przeglądu danych potwierdza, że reakcje w miejscu wkłucia należą do najczęstszych powikłań terapii GA i dotyczą średnio 61% pacjentów. Wśród szczegółowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wymienia się: ból, rumień, świąd, zgrubienie, wybroczyny, uczucie palenia. Jednocześnie nie zaobserwowano nasilenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii. [286]

W trakcie uzupełniającego przeszukiwania literatury znaleziono również opis przypadku pacjentki z SM, u której zmieniono leczenie IFNB na GA ze względu na występowanie działań niepożądanych. Raportowano u niej występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia po pierwszych iniekcjach GA, a po trzech miesiącach terapii zaobserwowano zawroty głowy, gorączkę oraz obecność potwierdzonego biopsją rumienia guzowatego na przedniej części nóg. Wykluczono wszelkie inne, poza przyjmowaniem GA, możliwe przyczyny wystąpienia podobnych zmian, jednak nie zmieniono stosowanej terapii. Opiswane objawy ustąpiły spontanicznie w przeciągu miesiąca. [303]

8.2.4.2. Nagłe reakcje po podaniu leku

Drugim co do częstości występowania raportowanym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem GA są natychmiastowe, ogólnoustrojowe reakcje występujące po podaniu leku, opisywane w większości znalezionych źródeł. Działania tego typu obejmują przeważnie uderzenia gorąca, kołatanie serca, ból lub uczucie napięcia w klatce piersiowej czy też skurcz gardła. [304] Raportowano również niepokój i duszności [302], a także występowanie pokrzywki [278] i rozszerzenie naczyń krwionośnych [296].

Dane długookresowe z faz wydłużonych badań Bornstein 1987, Comi 2001 oraz Johnson 1995 wskazują jedynie, że zjawisko nagłych, uogólnionych reakcji po podaniu leku jest częste, nie raportują natomiast dokładnych odsetków pacjentów doświadczających tych zdarzeń niepożądanych. [295–301]

W badaniu obserwacyjnym Fiore 2005 10 na 28 (36%) pacjentów leczonych GA przez okres ≥ 6 mies. doświadczyło nagłych reakcji po podaniu leku. Najczęściej przejawiały się one: palpitacjami, bólem lub uciskiem w klatce piersiowej, dusznościami, odczuwaniem niepokoju. Większość reakcji miała charakter krótkotrwały i samoograniczający się. Autorzy badania wskazują również, że wszyscy pacjenci, którzy doświadczyli nagłych, uogólnionych reakcji po podaniu GA, rozważali zaprzestanie terapii z tej przyczyny. Ostatecznie z dalszego leczenia zrezygnowało 4 pacjentów. [302]

W przeglądzie Giovannoni 2012 reakcje uogólnione po podaniu leku raportowano u 9,2% z 1997 ocenianych pacjentów. Najczęściej raportowano ból w klatce piersiowej (1,8%). [286]

8.2.4.3. Inne działania niepożądane

Pozostałe działania niepożądane towarzyszące terapii GA raportowane są stosunkowo rzadko. W przeglądzie systematycznym Giovannoni 2012 (N = 1997) raportowano przypadki występowania **depresji** (1,7%), **parestezje** (0,3%) oraz **niekontrolowane skurcze mięśni** (0,3%). [286]

9. OPRACOWANIA WTÓRNE

Nie zidentyfikowano wiarygodnych opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii NAT w leczeniu pacjentów z RRSM i obecnością przeciwciał anti-JCV lub w populacji pacjentów leczonych NAT przez okres powyżej 5 lat. Zidentyfikowano natomiast 19 opracowań wtórnych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa różnych LMPCh w terapii RRSM, w których jedną z ocenianych interwencji był NAT.

Zestawienie odnalezionych opracowań wtórnych wraz z wnioskami wyciągniętymi przez autorów zaprezentowano poniżej (Tabela 117).

W części opracowań oceniano również efektywność kosztową, jednakże w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie wnioski dotyczące skuteczności klinicznej (wyniki opłacalności przedstawione są w analizie ekonomicznej).

Tabela 117.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Opracowanie	Cel (rodzaj analizy)	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane interwencje	N badań (pacjentów)	Główne wnioski
Asaria 2011 [178]	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej FNG (MTC)	RRSM (w tym populacje SOT i RES)	Medline, Medline In-Process, Embase, The Cochrane Library, strony internetowe towarzystw i konferencji naukowych (2010)	FNG, IFNB, GA, NAT, zoptymalizowana terapia standardowa z wyjątkiem LMPCh	18 RCT (9682)	<ul style="list-style-type: none"> Wykazano istotną statystycznie przewagę FNG nad PLC w odniesieniu do ARR, braku utrwalonej progresji niesprawności w ciągu 24 mies. oraz braku zmian w obrazie MRI. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FNG a PLC oraz pomiędzy FNG a IFNB w odniesieniu do większości raportowanych w badaniach (TRANSFORMS i FREEDOMS) AEs.
Butler 2015 [305]	Ocena długoterminowych (>3 lat) konsekwencji oraz preferencji pacjentów w zakresie przerwania lub kontynuacji terapii LMPCh	RRSM, SPSM, PPSM, PRSM, CIS	MEDLINE, PsycInfo, Scopus oraz Cochrane Clinical Trials Registry (sierpień 2014)	LMPCh zatwierdzone przez FDA (z wyjątkiem MTX)	77 RCT i nRCT (bd)	<ul style="list-style-type: none"> Niewiele jest dostępnych dowodów pozwalających na ocenę długoterminowych korzyści i ryzyka stosowania LMPCh. Niskiej jakości dowody sugerują dłuższe przeżycie nieleczonych wcześniej pacjentów z RRSM, u których nie opóźniono stosowania IFNB-1b i którzy dłużej stosowali LMPCh, w stosunku do pacjentów później rozpoczynających leczenie. Niskiej jakości dowody sugerują, że IFNB nie wpływa na progresję niesprawności u pacjentów z RRSM. Ograniczone dowody niskiej jakości wskazują na brak różnic pomiędzy krótko- i długoterminowymi niekorzystnymi działaniami leczenia.
CADTH 2013 [306]	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej leków stosowanych w terapii RRSM (MTC)	RRSM	Medline, Medline In-Process, Embase, PubMed, CADTH Grey Matters checklist, wyszukiwarki internetowe, referencje odnalezionych publikacji, opinie ekspertów	IFNB, GA, NAT, FNG, fumaran dimetylu, teryflunomid, alemtuzumab, PLC	30 RCT (18 657)	<ul style="list-style-type: none"> Spośród ocenianych interwencji NAT i alemtuzumab były najskuteczniejsze w redukcji ARR oraz redukcji ryzyka utrwalonej progresji choroby. W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu częstości SAE oraz odsetka pacjentów przerywających leczenie dla żadnej z interwencji za wyjątkiem IFNB 1a w dawce 44 µg w porównaniu z PLC i alemtuzumabem, dla którego odsetek pacjentów przerywających terapię był wyższy. Każda z ocenianych interwencji powiązana była z występowaniem specyficznych rodzajów AE: objawy grypopodobne (IFNB), reakcje nadwrażliwości oraz reakcje w miejscu podania (GA), zaburzenia sercowo naczyniowe (FNG), reakcje w miejscu podania i zaburzenia skórne (NAT), rumienienie się (BG-12), zaburzenia tarczycy (alemtuzumab) i łysienie (teryflunomid).
Del Santo 2012 [307]	Porównanie efektywności klinicznej interwencji zarejestrowanych w terapii RRSM (MTC)	RRSM	Medline (lipiec 2011)	NAT, IFNB, GA, FNG, PLC	10 RCT (4859)	<ul style="list-style-type: none"> Na podstawie dostępnych danych wydaje się, iż FNG ma przewagę nad pozostałymi interwencjami, ze względu na doustną drogę podania oraz korzystny profil działania w kontekście liczby pacjentów wolnych od nawrotu po 24 mies. obserwacji.

Opracowanie	Cel (rodzaj analizy)	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane interwencje	N badań (pacjentów)	Główne wnioski
Filippini 2013 [308]	Ocena efektywności klinicznej IFNB, GA, NAT, MTX, metotreksatu, cyklofosfamid, AZA, IVIg i długoterminowo stosowanych kortykosteroidów w porównaniu z PLC (MTC)	RRSM, SPMS	Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane MS Group Trials Register, raporty FDA (luty 2012)	IFNB 1a i b, GA, NAT, MTX, metotreksat, cyklofosfamid, azatiopryna IVIg, długoterminowe kortykosteroidy, PLC	23 RCT (9096) ^a	<ul style="list-style-type: none"> Na podstawie dowodów o wysokiej jakości wykazano, że NAT i IFNB 1a są skuteczniejsze od pozostałych interwencji w zapobieganiu rzutom choroby w 24-miesięcznym okresie obserwacji u pacjentów z RRSM. Na podstawie dowodów o umiarkowanej jakości wykazano, że NAT i IFNB 1a są skuteczniejsze od pozostałych interwencji w kontekście ochrony przed progresją choroby w 24-miesięcznym okresie obserwacji u pacjentów z RRSM Stosowanie NAT i IFNB 1a przez dłuższy czas wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich AE. Należy zwrócić uwagę że efekty stosowania ocenianych terapii w dłuższym niż dwa lata horyzoncie czasowym są niepewne.
Freedman 2008 [309]	Porównanie skuteczności LMPCh stosowanych w I linii leczenia RRSM (analiza jakościowa)	RRSM	bd	NAT, IFNB, GA	6 RCT (2665)	<ul style="list-style-type: none"> NAT oraz IFNB (zarówno 1a i 1b) wykazują porównywalną skuteczność w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od progresji niesprawności po 2 latach obserwacji. GA i IFNB 1a (Avonex) nie wykazywały istotnie statystycznie lepszej skuteczności niż PLC.
Giovannoni 2012 [286]	Ocena bezpieczeństwa LMPCh oraz stopnia przestrzegania terapii przez pacjentów (analiza jakościowa)	RRSM	PubMed (styczeń 1993–październik 2008)	IFNB, GA, NAT, MTX	151 RCT i nRCT (52 194) ^b	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni LMPCh stosowanymi w terapii SM doświadczają licznych zdarzeń niepożądanych; a do najczęstszych AE związanych z terapią należały: objawy grypopodobne (w przypadku IFNB) oraz reakcje w miejscu podania. Nie stwierdzono istotnych różnic odnośnie tolerancji oraz stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich w badaniach RCT i obserwacyjnych. W badaniach długookresowych częstość AE była wysoka, a odsetek pacjentów utraconych z badania wzrastał wraz z czasem obserwacji.
Goodin 2008 [310]	Ocena wpływu NAT w terapii pacjentów z SM na parametry radiologiczne i kliniczne (analiza jakościowa)	RRSM, SPSM	Medline, Embase (październik 2006)	NAT, IFNB, MTX, GA	6 RCT (2688)	<ul style="list-style-type: none"> NAT wpływa na obniżenie aktywności choroby (redukcja ARR i zmniejszenie liczby nowych i powiększających się zmian T2-zależnych obserwowanych w MRI). Stosowanie NAT zmniejsza nasilenie RRSM (progresja choroby mierzona za pomocą EDSS, progresja zmian w MRI). Nie jest znana relatywna efektywność NAT w porównaniu z innymi terapiami. Terapia za pomocą NAT wiąże się z podwyższonym ryzykiem rozwinęcia PML, a także innych infekcji oportunistycznych.
Hadjigeorgiou 2013 [311]	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa interwencji zarejestrowanych w	RRSM, SPSM, PRSM	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trial (listopad 2012)	IFNB, GA, NAT, MTX, FNG teryflunomid	48 RCT (20 455) ^c	<ul style="list-style-type: none"> Porównanie pośrednie wykazało, iż skuteczność ocenianych interwencji jest zbliżona. Jedynie NAT odznaczał się wyższą skutecznością od pozostałych leków. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że wyniki analizy MTC powinny być interpretowane z ostrożnością, ze względu na brak

Opracowanie	Cel (rodzaj analizy)	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane interwencje	N badań (pacjentów)	Główne wnioski
	leczeniu RRSM (MTC)					bezpośredniego danych porównawczych z badań RCT.
Hutchinson 2014 [312]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z innymi LMPCh stosowanych w terapii RRSM (MTC)	RRSM	PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trial, clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials, abstrakty konferencyjne (listopad 2012)	IFNB, GA, NAT, fumaran dimetylu, teryflunomid	27 RCT (16 730)	<ul style="list-style-type: none"> Dostępne dane wskazują, iż fumaran dimetylu jest korzystną alternatywą dla innych obecnie stosowanych LMPCh u pacjentów z RRSM. Jedynym lekiem wykazującym istotnie statystycznie wyższą skuteczność niż fumaran dimetylu odnośnie redukcji ARR był NAT.
Nicholas 2012 [313]	Ocena wpływu leków stosowanych w terapii SM na redukcję ARR, poprawę niesprawności, nasilenie objawów ostrego rzutu SM, zmęczenie i spastyczność (analiza jakościowa)	CIS, RRSM, SPSM	Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Library Health Technology Assessment, alerty bezpieczeństwa opublikowane przez FDA i MHRA (2011)	GA, IFNB, IVIg, MTX, AZA, NAT, metotreksat, kortykosteroidy, plazmafereza, amantadyna, modafinil, toksyna botulinowa, gabapertyna, baklofen (podawany nardzeniowo), fizjoterapia, rehabilitacja	71 (bd)	<ul style="list-style-type: none"> NAT zwiększa odsetek pacjentów wolnych od rzutu SM w ciągu 2 lat obserwacji. Nie wykazano wpływu NAT na objawy ostrego zaostrzenia SM. Stosowanie NAT związane jest z ryzykiem rozwinięcia PML. Długoterminowe korzyści i ryzyko związane z terapią NAT wciąż nie są poznane.
Nikfar 2010 [314]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa NAT u pacjentów z RRSM (metaanaliza)	RRSM, SPSM	PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (październik 2008)	NAT	4 (1407) ^d	<ul style="list-style-type: none"> NAT podawany w dawkach 3 lub 6 mg/kg raz w miesiącu jest skuteczniejszą w porównaniu z PLC opcją terapeutyczną w odniesieniu do zapobiegania nawrotom SM oraz redukcji liczby nowych zmian obserwowanych po wzmocnieniu Gd.
PenTAG 2007 [177]	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej NAT w leczeniu pacjentów z RRSM w porównaniu z IFNB, GA lub BSC (MTC)	RRSM (w tym populacja RES i SOT)	The Cochrane Library (CENTRAL, NHS EED, HTA), Medline, Medline In-process & other Non-Indexed Citations, ISI Science Citation Index, Web of Science, BIOSIS Previews, Current Controlled Trials, Clinical Trials.gov, CDSR (2006)	NAT, GA, IFNB	4 (2395)	<ul style="list-style-type: none"> Wykazano że NAT jest skuteczniejszy w obniżaniu liczby rzutów choroby oraz w zmniejszaniu progresji niesprawności w porównaniu z PLC u pacjentów z RRSM (również u pacjentów z postacią RES).

Opracowanie	Cel (rodzaj analizy)	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane interwencje	N badań (pacjentów)	Główne wnioski
Pucci 2011 [315]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa NAT w leczeniu pacjentów z RRSM (MTC)	RRSM	Cochrane Multiple Sclerosis Group Trials Register, CENTRAL, Medline, Embase, strony internetowe: towarzystw naukowych i producentów leków, FDA, EMA, NICE, clinicaltrials.gov (2010)	NAT, PLC, IFNB, GA	3 RCT (2223)	<ul style="list-style-type: none"> Wykazano, że NAT zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotu oraz progresji niesprawności u pacjentów z RRSM po 2 latach obserwacji. Stosowanie NAT związane jest z ryzykiem rozwinięcia PML; NTZ powinien być stosowany wyłącznie przez wykwalifikowanych neurologów w specjalnych ośrodkach zajmujących się chorymi na SM.
Sorensen 2012 [245]	Ocena wpływu NAT na ryzyko rozwinięcia PML u pacjentów z SM (analiza jakościowa)	SM	Medline/PubMed, międzynarodowe rejestry dotyczące bezpieczeństwa NAT, źródła własne autorów (2006 – grudzień 2011)	NAT	bd (bd)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci stosujący NAT narażeni są na rozwój PML. Do czynników ryzyka rozwoju PML należą: dłuższy czas trwania terapii NAT oraz wcześniejsza terapia immunosupresyjna. Wykonie testu na obecność przeciwciał anty-JCV jest dodatkową opcją dla stratyfikacji ryzyka PML.
Sormani 2013 [316]	Ocena wpływu LMPCh na wyąpienie nawrotu i liczbę zmian obserwowanych w obrazie MRI w leczeniu pacjentów z RRSM (metaanaliza)	RRSM	PubMed (wrzesień 2008 – październik 2012)	NAT, fumaran dimetylu, teryflunomid, GA, FNG, lakwinimod	31 RCT (18 901)	<ul style="list-style-type: none"> Wpływ terapii LMPCh na rzuty SM można obserwować na podstawie zmian widocznych w obrazie MRI. Zmiany widoczne w obrazie MRI obserwowane w krótkim horyzoncie czasowym pozwalają przewidywać wpływ leczenia na rzuty choroby w dłuższym okresie obserwacji.
Tramacere 2015 [317]	Porównanie i ocena korzyści płynących ze stosowania różnych LMPCh w leczeniu pacjentów z RRSM	RRSM	Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Trials Register obejmującego bazy: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, clinicaltrials.gov oraz rejestry badań WHO i raporty FDA (ostatnie przeszukiwanie – wrzesień 2014)	IFNB, GA, NAT, MTX, FNG, teryflunomid, fumaran dimetylu, alemtuzumab, pegylowany IFNB-1a, daklizumab, lakwinimod, AZA, IVIg	39 RCT (25 113)	<ul style="list-style-type: none"> Wykazano że spośród ocenianych interwencji, alemtuzumab, NAT i FNG stanowią najlepsze opcje terapeutyczne, zapobiegające nawrotom u pacjentów z RRSM (dane o skuteczności ograniczone są jednak do pierwszych 2 lat obserwacji). Jedynie NAT wykazuje korzystne działanie w zakresie ochrony przed pogorszeniem się niesprawności w 2 letnim okresie obserwacji. Dane dotyczące korzyści płynących ze stosowania ocenianych terapii w dłuższym okresie czasu (>2 lata) są niepewne; dostępne badania nie dostarczają również wiarygodnych danych, pozwalających na ocenę profilu bezpieczeństwa omawianych terapii.
Wingerchuk 2014 [318]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych LMPCh w leczeniu pacjentów z SM (analiza)	SM	Medline, PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register	IFNB, GA, MTX, NAT, FNG, teryflunomid, fumaran dimetylu, alemtuzumab,	bd (bd)	<ul style="list-style-type: none"> LMPCh pierwszej generacji (IFNB, GA) mają umiarkowaną skuteczność i stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa, ale zalecenia dotyczące ich stosowania są rzadko przestrzegane przez pacjentów. NAT charakteryzuje się wysoką efektywnością w leczeniu RRSM,

Opracowanie	Cel (rodzaj analizy)	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane interwencje	N badań (pacjentów)	Główne wnioski
	jakościowa)		of Controlled Trials (styczeń 1990 – sierpień 2013)	rytuksymab, okrelizumab, dekalizumab		<p>ale jest związany ze zwiększonym ryzykiem PML; czynniki ryzyka rozwinięcia PML obejmują wcześniejsze zakażenie wirusem JC, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych i stosowanie NAT dłużej niż 2 lata.</p> <ul style="list-style-type: none"> FNG charakteryzuje się umiarkowaną skutecznością, ma jednak szereg przeciwwskazań sercowo-naczyniowych, które wiążą się z koniecznością stałego monitorowania pacjenta.
Zintzaras 2012 [319]	Ocena wpływu różnych terapii stosowanych w RRSM na odsetek pacjentów wolnych od nawrotu, odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby i odsetek pacjentów wolnych od progresji w MRI. (MTC)	RRSM	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (styczeń 2011)	dowolna terapia stosowana u pacjentów z MS	109 RCT (26 828)	<ul style="list-style-type: none"> Jedynie NAT i FNG w porównaniu bezpośrednim z PLC wykazywały wyższą skuteczność w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby, progresji niesprawności oraz progresji w obrazie MRI. W porównaniu pośrednim z IFNB-1b żadna z ocenianych terapii nie wykazywała wyższej skuteczności w odniesieniu do: odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby, progresji niesprawności oraz progresji w obrazie MRI.

ARR – roczny wskaźnik rzutów SM; MTX –mitoksantron; AZA – aza iopryna; IVIg – immunoglobuliny podawane dożylnie; BG-12 – fumaran dimetylu

a) 23 badania dotyczyły wyłącznie pacjentów z RRSM, ponadto 18 badań (obejmujących 7726 pacjentów) dotyczyło SPSM a 3 badania (579 pacjentów) dotyczyły obejmowały zarówno pacjentów z RRSM jak i SPSM.

b) W tym 50 RCT (obejmujących 16 000 pacjentów).

c) Liczba wszystkich badań włączonych do przeglądu, obejmujących zarówno pacjentów z RRSM, SPSM jak i PRSM.

d) Tylko jedno z włączonych do przeglądu badań obejmowało wyłącznie pacjentów z RRSM.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

10.1. Populacja pacjentów z RRSM i obecnością przeciwciał anti-JCV

Porównanie bezpośrednie

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

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

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

W **populacji pacjentów JCV (+)** wykazano, iż NAT w porównaniu z PLC istotnie statystycznie: zmniejsza roczny wskaźnik rzutów, zmniejsza ryzyko wystąpienia rzutu SM, zmniejsza ryzyko wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności, zwiększa odsetek pacjentów wolnych od nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach MRI. Analiza warstwowa wykazała, że wielkość efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem NAT nie zależy od obecności lub braku przeciwciał anti-JCV.

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

Porównanie pośrednie metodą MTC

Wyniki porównania pośredniego w populacji ogólnej wskazują, że pod względem **redukcji częstości rzutów SM natalizumab jest opcją skuteczniejszą niż pozostałe oceniane LMPCh**, natomiast pod względem wpływu na progresję choroby uzyskane wyniki są niejednoznaczne. Nie stwierdzono wprawdzie istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie odsetka pacjentów doświadczających utrwalonej progresji niesprawności, natomiast średnia zmiana EDSS w trakcie terapii NAT była istotnie statystycznie niższa niż w trakcie terapii FNG, ale nie różniła się istotnie statystycznie od pozostałych LMPCh, czyli IFNB i GA.

Wyniki porównania pośredniego metodą MTC wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy NAT a pozostałymi LMPCh w zakresie działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych wykluczających dalsze przyjmowanie leku. Nie wykazano również różnic pod względem odsetka pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny, jak również z powodu działań niepożądanych.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że dla każdego leku istnieją odmienne aspekty wpływające na bezpieczeństwo terapii. W przypadku NAT jest to ryzyko wystąpienia PML, dla FNG – ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, a dla IFNB – objawy grypopodobne oraz depresja. W przypadku GA wymieniane są natychmiastowe reakcje ogólnoustrojowe. Dwa ostatnie preparaty, czyli IFNB oraz GA, niezwykle często powodują również szereg powikłań skórnych w miejscu wstrzyknięcia.

10.2. Populacja pacjentów leczonych przez >5 lat

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że długoterminowa terapia NAT u dorosłych pacjentów z RRSM skutecznie ogranicza występowanie objawów choroby (rzutów) oraz opóźnia progresję niesprawności. Największy spadek wskaźnika rzutów oraz stopnia niesprawności obserwuje się w 1 i 2 roku terapii, po czym wartości te stabilizują się i utrzymują na podobnym poziomie w dłuższym okresie. U pacjentów kontynuujących terapię NAT przez okres ≥ 5 lat roczny wskaźnik rzutów był niższy w porównaniu do grupy wcześniej przerywającej leczenie. Roczny wskaźnik rzutów był też istotnie statystycznie wyższy u pacjentów rozpoczynających terapię NAT z opóźnieniem (grupa PLC i/lub LMPCh w badaniach RCT) w porównaniu do grupy, która w wyniku randomizacji została przydzielona do NAT. Oznacza to, że opóźnienie terapii NAT skutkuje szybszym rozwojem niesprawności oraz gorszym rokowaniem odnośnie skuteczności terapii.

Porównanie skuteczności NAT i FNG wykazało, że oba leki stosowane w ramach terapii długoterminowej utrzymują średnią częstość rzutów oraz średni wynik EDSS na stałym poziomie.

Profil bezpieczeństwa NAT w badaniach obserwacyjnych nie odbiega od tego obserwowanego w fazie badań eksperymentalnych. Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały infekcje PML, które obserwowano u 0,5% pacjentów, z czego większość stosowała NAT przez ≥ 2 lata i posiadała przeciwciała anti-JCV, co jest zgodne ze znanym ryzykiem wystąpienia PML.

11. OGRANICZENIA

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

1. Dane dla populacji JCV (+) dostępne są wyłącznie dla NAT; z tego względu przeprowadzenie porównania z ocenianymi komparatorami w tak wyodrębnionej grupie chorych nie było możliwe, przy czym efekty obserwowane w grupie pacjentów JCV (+) i JCV (-) są zbliżone (brak istotnej statystycznie interakcji między grupami), co oznacza, że wyniki porównania pośredniego dla populacji ogólnej można odnosić do podgrupy JCV (+).
2. Dane dotyczące efektywności klinicznej NAT w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV (+) są ograniczone i pochodzą z analizy *post hoc* badania AFFIRM (opublikowanego wyłącznie w postaci abstraktu oraz posteru konferencyjnego) oraz z badań obserwacyjnych.
3. W przypadku populacji RES, dane dotyczące efektywności klinicznej natalizumabu pochodzą z analizy *post hoc* badania AFFIRM, a w przypadku populacji SOT z badania, w którym NAT stosowano w terapii skojarzonej z IFNB. Tym niemniej dostępne są liczne dane z badań porejestacyjnych, które potwierdzają skuteczność NAT w populacjach o wysokiej aktywności choroby, a także wskazują na jego przewagę w stosunku do innych, dotychczas stosowanych LMPCh.
4. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących NAT z ocenianymi komparatorami, konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Porównanie pośrednie metodą MTC przeprowadzono dla populacji ogólnej ze względu na dostępność danych.
5. Dane dotyczące efektywności klinicznej FNG w populacji RES, wyodrębnione retrospektywnie (*post hoc*), obejmują małą liczebnie próbę, skutkiem czego wyniki porównania pośredniego NAT z FNG w tej subpopulacji cechują się niską precyzją. Dodatkowo przeprowadzenie oceny homogeniczności populacji RES w badaniach NAT i FNG nie było możliwe z uwagi na brak danych dla charakterystyki wyjściowej tej subpopulacji w pracach dla FNG, co również przyczynia się do ograniczenia wiarygodności takiego porównania.
6. Dane dla populacji SOT dostępne były tylko w badaniu rejestracyjnym dla FNG, jednakże ze względu na różnice w stosowanych schematach terapeutycznych pomiędzy NAT oraz FNG (terapia skojarzona vs monoterapia) przeprowadzenie porównania pośredniego obu leków w tej populacji nie było możliwe. Wobec powyższego porównanie pośrednie pomiędzy NAT a komparatorami przeprowadzono w oparciu o wyniki badań rejestracyjnych, które we wszystkich przypadkach (w tym również dla NAT), obejmowały pacjentów o różnym stopniu aktywności choroby, uprzednio nieleczonych LMPCh. Należy jednak podkreślić, że dane z innych źródeł (badania obserwacyjne, dodatkowe analizy w oparciu o wyniki uzyskane retrospektywnie) w sposób pośredni wskazują, że różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy poszczególnymi LMPCh w populacji docelowej (RES i SOT) nie powinny odbiegać od tych obserwowanych w populacji ogólnej.

7. Analiza heterogeniczności w obszarach związanych z populacją, metodyką i punktami końcowymi, a także analiza ryzyka obserwowanego w grupach kontrolnych prac o wspólnym komparatorze wskazała na niejednorodność włączonych do analizy badań, jednakże wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność NAT oraz aktywnych komparatorów konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane. W analogiczny sposób postępowali autorzy innych prac, w tym również autorzy przygotowujący analizy HTA na potrzeby NICE.
8. Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci wartości średniej i wartości p, błędu standardowego lub 95-procentowego przedziału ufności, na podstawie których obliczano wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników w ramach niniejszej analizy. Metody obliczeniowe wykorzystywane do wyznaczenia odchylenia standardowego z innych podanych w badaniach miar rozrzutu (wartości p, błąd standardowy, 95-procentowy przedział ufności) związane są z ryzykiem wystąpienia błędu oszacowania.
9. Dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa NAT oraz FNG stosowanych przez okres powyżej 5 lat pochodzą z badań obserwacyjnych.
10. Ze względu na różnice w metodyce oraz sposobie raportowania danych w badaniach oceniających długookresową skuteczność i bezpieczeństwo NAT i FNG porównanie pośrednie z dostosowaniem nie było możliwe, dlatego ograniczono się do oceny jakościowej.

12. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii natalizumabem (produkt leczniczy Tysabri) trwającej dłużej niż 5 lat u pacjentów z RRMS, u których aktualnie maksymalny czas trwania terapii nie może przekroczyć 5 lat. Ponadto w analizie przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu u pacjentów z RRMS oraz obecnością przeciwciał anty-JCV, którzy aktualnie nie mogą być kwalifikowani do programu lekowego. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, że komparatorami będą terapie stosowane aktualnie w Polsce w ramach praktyki klinicznej i finansowane w ramach programów lekowych.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymogów dla raportów HTA. [65, 320] W ramach przeglądu przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library), jak również specyficzne, dotyczące tematyki stwardnienia rozsianego. Zgodnie z przyjętymi założeniami do analizy kwalifikowano randomizowane próby kliniczne porównujące wybrane interwencje pomiędzy sobą lub z placebo, a w przypadku populacji pacjentów leczonych >5 lat również nierandomizowane badania kliniczne będące przedłużeniem faz RCT, a w przypadku NAT również badania obserwacyjne.

Dostępność danych

Łącznie zidentyfikowano 17 prób klinicznych, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym 13 badań RCT dla populacji pacjentów z RRSM i obecnością przeciwciał anty-JCV oraz 4 badania dla populacji leczonej powyżej 5 lat.

Spośród dwóch badań RCT włączonych dla natalizumabu, w jednym (AFFIRM) natalizumab porównywano z placebo, przy czym w obu grupach stosowano standardowe postępowanie terapeutyczne (np. w razie wystąpienia rzutów), dlatego ramię placebo odpowiada najlepszej dostępnej terapii objawowej (BSC). W drugim badaniu (SENTINEL) NAT dodany do INFB oceniano względem monoterapii INFB. Jakość metodologiczną badań dla NAT oceniono wysoko (5/5 punktów w skali Jadad), wskazując na poprawność metod randomizacji, zaślepienia oraz pełną informację dotyczącą utraty pacjentów z badania, która utrzymywała się na stosunkowo niskim poziomie i nie przekraczała 10% w badaniu AFFIRM oraz 15% w badaniu SENTINEL. Również większość badań dla komparatorów cechowała się dobrą lub bardzo dobrą jakością metodologiczną wyrażoną w skali Jadad (4/5 pkt. w skali Jadad). Większość z nich, z wyjątkiem badań dla porównania IFNB vs GA, zaprojektowano jako podwójnie lub potrójnie zaślepienie próby kliniczne, nie wszędzie podawano jednak prawidłowy opis metody zaślepienia. W większości natomiast zamieszczano prawidłowy opis wygenerowania kodu alokacji oraz przedstawiano pełną informację dotyczącą przepływu pacjentów

w okresie obserwacji wraz z przyczynami raportowanej utraty. Wobec powyższego ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z jakością metodyczną badań wydaje się być stosunkowo niewielkie. W większości badań raportowano również informacje odnośnie najważniejszych punktów końcowych, takich jak częstość rzutów SM oraz nasilenie choroby wg EDSS, aczkolwiek najpełniejsze dane, obejmujące dodatkowo jakość życia mierzoną kwestionariuszem SF-36 dostępne są wyłącznie w badaniach dla NAT. Z uwagi na małą liczbę badań dla poszczególnych porównań nie było możliwe przeprowadzenie statystycznej oceny ryzyka występowania błędu publikacji. Z uwagi na zakres wyszukiwania w ramach przeglądu systematycznego, obejmujący zarówno standardowe bazy informacji medycznej, jak również strony internetowe urzędów odpowiedzialnych za rejestrację leków i monitorowanie bezpieczeństwa oraz inne źródła informacji medycznej (np. inne opracowania wtórne), wydaje się, że w niniejszej analizie uwzględniono wszystkie istniejące i istotne informacje na temat efektywności porównywanych terapii, a zatem ryzyko błędu publikacji należy ocenić jako niskie. Argumentem wzmacniającym powyższą tezę jest również fakt, że badania umożliwiające wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie LMPCh przeprowadzane są na dużych liczebnie próbach, mają charakter wielośrodkowy, a zatem prawdopodobieństwo, że tego typu badanie nie zostanie ujawnione, jest niewielkie.

Populację docelową dla NAT stanowią pacjenci o wysokim stopniu aktywności SM, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV (populacja JCV (+)), w ramach której rozróżnia się: szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby (populacja RES) lub nieskuteczność wcześniejszej terapii LMPCh lekami I rzutu (populacja SOT). Szczegółowa analiza badań dla poszczególnych interwencji wykazała jednak, że dostępność danych dla tak zdefiniowanej populacji jest ograniczona. Dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa LMPCh w populacji JCV (+) dostępne są wyłącznie dla NAT i pochodzą z retrospektywnej analizy warstwowej badania AFFIRM, w ramach której oceniano wpływ obecności (lub braku) przeciwciał anti-JCV na skuteczność terapii. Wyniki analizy w podgrupach wskazują na brak istotnej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów ($p = 0,957$), odsetka pacjentów z rzutem SM ($p = 0,629$), utrwalonej progresji niesprawności przez 12 i 24 tyg. ($p = 0,858$ i $p = 671$), jak również w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI. Oznacza to, że efekty obserwowane w populacji ogólnej odnoszą się również do wskazanych subpopulacji.

Główne badanie rejestracyjne (AFFIRM), dotyczyło porównania NAT względem PLC w populacji dotychczas nieleczonej LMPCh. Z tej grupy wyodrębniono retrospektywnie (*post hoc*) populację RES. W analogiczny sposób uzyskano dane z badania dla FNG, przy czym w tym przypadku liczebność subpopulacji RES była znacznie mniejsza, co wpływa negatywnie na precyzję wyników porównania pośredniego. Z kolei dane dotyczące skuteczności natalizumabu w populacji SOT pochodzą z badania SENTINEL, w którym preparat ten stosowano w terapii skojarzonej z IFNB, a zatem w schemacie niezgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym. Niemniej jednak, mając na uwadze, że właśnie dane z tego badania posłużyły EMA do rejestracji natalizumabu w terapii II linii po niepowodzeniu IFNB, również w niniejszej analizie uwzględniono wyniki pracy SENTINEL. W przypadku pozostałych komparatorów jedynie w badaniach dla fingolimodu (FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS)

uczestniczyła populacja mieszana pod względem wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby, przy czym analiza w warstwach wyodrębniająca populację SOT, dostępna dla pierwszorzędnego punktu końcowego, wskazała na brak interakcji pomiędzy podgrupami zarówno w badaniu FREEDOMS ($p = 0,384$), jak również w badaniu TRANSFORMS ($p = 0,222$). Oznacza to, że wielkość efektu terapeutycznego FNG w populacji SOT nie różniła się od efektu obserwowanego w populacji nieleczonej uprzednio LMPCh, a co za tym idzie, populacje badań dla FNG oraz dla pozostałych leków można uznać za jednorodne.

Dane dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu oraz fingolimodu pochodzą z badań obserwacyjnych, które z jednej strony cechują się niską wiarygodnością metodyczną i wyższym ryzykiem błędu systematycznego, z drugiej jednak strony pozwalają na ocenę terapii w warunkach bardziej zbliżonych do codziennej praktyki klinicznej niż badania eksperymentalne, jak również na ocenę terapii w dłuższym horyzoncie czasowym. Dane odnośnie długoterminowej skuteczności natalizumabu pochodzą z dwóch badań obserwacyjnych o 6-letnim horyzontem czasowym (TOP, Prosperini 2015) oraz z badania STRATA MS, do którego kwalifikowano pacjentów uczestniczących uprzednio w badaniach rejestracyjnych dla natalizumabu. W pracy tej czas ekspozycji na NAT wynosił 4316 pacjento-lat, a mediana liczby infuzji wynosiła 65 [1–91]. Uwzględniając badania pierwotne, czas leczenia NAT wynosił 6296 pacjento-lat, a mediana liczby infuzji wynosiła 102 [od 4 do 127] u pacjentów zrandomizowanych do NAT oraz 57 [od 2 do 99] u chorych pierwotnie otrzymujących PLC i/lub inny LMPCh. W przypadku badania LONGTERMS oceniającego skuteczność FNG pacjenci stosowali terapię przez okres 5 lat (mediana czasu ekspozycji 4,5 roku).

Zastosowane metody

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

kontrolnych poszczególnych badań powinno być zbliżone, tymczasem zaobserwowano różnice pomiędzy badaniami odnośnie rocznej częstości rzutów czy odsetka pacjentów wolnych od rzutów. Pomimo tego porównanie pośrednie z dostosowaniem poprzez wspólne ramię referencyjne uznano za zasadne w świetle braku lepszych dowodów naukowych, pozwalających oszacować względną efektywność kliniczną ocenianych interwencji. Również autorzy innych opracowań wtórnych, w tym raportów HTA, do przeprowadzenia wnioskowania o różnicach w efektywności klinicznej poszczególnych leków posługiwali się porównaniem pośrednim z wykorzystaniem MTC. [178, 307, 308, 312]

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

Ze względu na brak badań oceniających długookresową skuteczność i bezpieczeństwo NAT względem FNG, przeprowadzono wnioskowanie pośrednie. Ze względu na metodykę badań i sposób raportowania wyników w poszczególnych pracach, porównanie miało charakter tabelarycznego zestawienia wyników i wniosków dla najważniejszych punktów końcowych.

Uzyskane wyniki

Na podstawie porównania bezpośredniego leków względem placebo wykazano, że zarówno NAT, jak też wszystkie pozostałe LMPCh stosowane w aktywnej postaci SM są interwencjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w odniesieniu do redukcji częstości rzutów SM oraz częstości występowania utrwalonej progresji SM. W porównaniu z placebo największą siłą interwencji w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych wykazywał natalizumab. Analiza rzutów choroby wykazała, że natalizumab w sposób znamieny statystycznie zwiększał szansę pozostania wolnym od rzutu SM w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym, a uzyskane wyniki wskazują, iż obserwowana różnica była istotna klinicznie (OR = 3,04 [2,29; 4,03]; NNT = 4 [4; 6]). Również w populacji JCV (+) wykazano istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC w odniesieniu do redukcji częstości rzutów, redukcji częstości występowania utrwalonej progresji niesprawności, jak również redukcji nowych lub powiększających się zmian widocznych w obrazie MRI.

Analiza porównawcza wykazała, że w populacji ogólnej w grupie NAT redukcja wskaźnika rocznej częstości rzutów była około 2-krotnie większa niż w grupach leczonych FNG czy IFNB (-0,5 vs -0,21 vs -0,28 epizodów/rocznie). Jeszcze większe korzyści odnosili pacjenci o wysokiej aktywności choroby (RES) leczeni NAT, którzy również w tym przypadku osiągnęli ponad 2-krotnie większy efekt terapeutyczny aniżeli pacjenci RES z badania dla FNG (-1,18 vs -0,50 rzutów SM/rocznie). W populacji RES szansa utrwalonej progresji niesprawności uległa istotnej statystycznie redukcji jedynie w trakcie terapii NAT, podczas gdy pacjenci leczeni FNG nie osiągnęli istotnych statystycznie korzyści w tym aspekcie (OR_{NAT} = 0,40 [0,19; 0,81] vs OR_{FNG} = 0,62 [0,20; 1,90]).

W retrospektywnej analizie wyników badania AFFIRM wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących natalizumab znaczny odsetek (ok. 60%) osiągał zanik klinicznych lub radiologicznych oznak SM, a blisko 40% było całkowicie wolnych od jakichkolwiek objawów SM. [84] To z kolei w istotny sposób przyczyniało się do minimalizowania konieczności hospitalizacji związanych z pogarszającym się stanem pacjentów SM oraz zwiększało ich aktywność społeczną. [86, 88] Pacjenci, u których diagnozuje się SM, charakteryzują się bowiem zwykle obniżoną oceną jakości życia głównie w aspekcie fizycznym, wynikającym z narastającej niepełnosprawności utrudniającej codzienne funkcjonowanie. Wynikiem poprawy ogólnej (klinicznej i radiologicznej) kondycji zdrowotnej pacjentów leczonych NAT jest także wykazana, istotna statystycznie poprawa jakości ich życia, zarówno w domenach oceniających aspekty fizyczne (OR = 1,64 [1,16; 2,31]), jak również w kategoriach związanych ze zdrowiem psychicznym (OR = 1,45 [1,05; 2,00]). Trzeba również wspomnieć, że w przypadku terapii NAT wykazano retrospektywnie (Philips 2011), że progresja choroby może zostać nie tylko zatrzymana, ale również sprawność pacjenta w skali EDSS może ulec utrwalonej w czasie poprawie [OR = 3,22 [1,47; 7,06]]. [81]

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

W populacji JCV (+) dostępne były wyłącznie dane dla natalizumabu, podczas gdy dla żadnego innego preparatu nie prezentowano takiej analizy, dlatego przeprowadzenie porównania pośredniego NAT z komparatorami w tak wyodrębnionej subpopulacji nie było możliwe. Tym niemniej analiza warstwowa wykazała, że skuteczność NAT w subpopulacji JCV (+) nie różni się od skuteczności tego leku w subpopulacji JCV (-), jak również od skuteczności obserwowanej w populacji ogólnej, dlatego wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o dane dla populacji ogólnej są reprezentatywne również dla populacji JCV (+). Z uwagi na fakt, że dla większości komparatorów nie odnaleziono danych dotyczących efektywności w populacji o wysokiej aktywności choroby (RES, SOT), a w sytuacji w której były one dostępne cechowały się ograniczeniami związanymi ze sposobem analizy danych (*post hoc*), jak również małą liczebnie próbą, wnioskowanie na temat względnej efektywności NAT i komparatorów oparto o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w odniesieniu do populacji ogólnej. Istnieją natomiast przesłanki, zgodne i spójne z założeniami prezentowanymi już wcześniej przez innych autorów raportów HTA oraz przeglądów systematycznych [178, 180], aby stwierdzić, że różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy LMPCh dla populacji ogólnej będą również zachowane w przypadku stosowania leku w populacji RES (kierunek wnioskowania o względnej efektywności klinicznej leków w populacji RES nie odbiega od

obserwowanego w populacji ogólnej) oraz w populacji SOT (obserwowano, że terapia II linii prowadzi do porównywalnych efektów terapeutycznych jak w przypadku terapii chorych nieleczonych LMPCh).

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

Analiza danych dotyczących stosowania natalizumabu w warunkach codziennej praktyki klinicznej potwierdza, że jego długoterminowa skuteczność jest nie gorsza od tej, którą wykazano w ramach badań randomizowanych. W amerykańskim rejestrze TOP, obejmującym wszystkich pacjentów leczonych NAT w tym kraju, średni roczny wskaźnik częstości rzutów po 5 latach był istotnie statystycznie niższy względem wartości początkowych i wynosił 0,31, podczas gdy w badaniu AFFIRM był on tylko nieznacznie niższy (0,23). Jednocześnie średnia wyjściowa roczna częstość rzutów w populacji TOP była wyższa niż w populacji badania AFFIRM (1,99 vs 1,5). W badaniach obserwacyjnych wykazano, iż największą redukcję wskaźnika częstości rzutów SM obserwuje się w 1 i 2 roku terapii NAT, po czym wartość ta ulega stabilizacji i utrzymuje się na podobnym poziomie w dłuższym okresie. W badaniu STRATA MS oraz Prosperini 2015 obserwowano, iż częstość rzutów była niższa u pacjentów kontynuujących terapię NAT przez okres ≥ 5 lat w porównaniu do grupy wcześniej przerywającej leczenie. Roczny wskaźnik rzutów był też istotnie statystycznie wyższy u pacjentów rozpoczynających terapię NAT z opóźnieniem (grupa PLC i/lub LMPCh w badaniach RCT) w porównaniu do grupy, która w wyniku randomizacji została przydzielona do NAT, co wynika z różnicy w poziomie EDSS na początku badania STRATA MS, który był istotnie statystycznie wyższy w grupie PLC w porównaniu z grupą stosującą od początku NAT (3,15 vs 2,79 p <0,05). Oznacza to, że opóźnienie terapii NAT skutkuje szybszym rozwojem niesprawności oraz gorszym rokowaniem odnośnie skuteczności terapii.

Ponieważ leczenie SM ma charakter przewlekły, szczególnie istotną kwestią w jego przypadku jest bezpieczeństwo ocenianych terapii. Każdy z uwzględnionych w analizie leków związany jest z odmiennymi aspektami rzutującymi na bezpieczeństwo terapii. W przypadku NAT najistotniejsze i zarazem najpoważniejsze powikłanie tej terapii stanowi PML. Dane opublikowane w pracy Bloomgren 2012 wskazują, że na 100 000 leczonych do dnia 29 stycznia 2012 zaraportowano 212 przypadków PML związanych ze stosowaniem NAT, spośród których 22% zakończyło się zgonem. [203] Wg danych zebranych z badań post-marketingowych do dnia 6 sierpnia 2013 roku raportowano 395 potwierdzonych przypadków PML, natomiast w długoterminowym badaniu STRATA odnotowano 14 potwierdzonych przypadków PML (do dnia 23 sierpnia 2013 r.). [2] Jednocześnie od wielu lat prowadzone są obligatoryjne, międzynarodowe Programy Zarządzania Ryzykiem PML (TOUCH, TYGRIS, TOP, oraz uruchomiony dla kobiet w ciąży program TPER), dzięki którym możliwe stało się systematyczne monitorowanie stanu zdrowia pacjentów leczonych NAT, a także zidentyfikowanie na podstawie poczynionych obserwacji najistotniejszych czynników zwiększających

ryzyko PML, do których należą: czas stosowania NAT, wcześniejsze leczenie immunosupresyjne oraz obecność przeciwciał anti-JVC. Uwzględnienie wspomnianych czynników przy kwalifikacji pacjentów do terapii NAT pozwala na minimalizowanie ryzyka rozwoju PML. Jednocześnie na rynku dostępny jest test, który z dużym prawdopodobieństwem pozwala zidentyfikować chorych anti-JVC pozytywnych i stanowi narzędzie wspomagające ocenę ryzyka rozwoju PML. [81, 82, 244] Obecność przeciwciał anti-JCV nie jest przeciwwskazaniem do stosowania natalizumabu, aczkolwiek ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia PML wymaga uważnego monitorowania pacjenta pod kątem objawów sugerujących PML. Omawiając różne aspekty związane z PML, na uwagę należy mieć również percepcję ryzyka związanego z terapią NAT w ocenie pacjentów, którzy w codziennym funkcjonowaniu zmagają się z chorobą. Heesen i wsp. w 2010 roku opublikowali wyniki badania ankietowego wśród pacjentów leczonych lub mających wkrótce rozpocząć leczenie NAT oraz wśród neurologów, pod opieką których znajdowali się ci pacjenci. Zarówno pacjenci, jak i lekarze mieli jednakowy i pełny dostęp do folderów informacyjnych omawiających szeroko ryzyko PML. Wyniki badania wskazały, że pacjenci istotnie statystycznie gorzej postrzegają swój stan zdrowia niż lekarze ($p < 0,001$), i pomimo świadomości ryzyka PML byli istotnie statystycznie bardziej skłonni podejmować lub kontynuować terapię NAT niż ich lekarze. Wśród korzyści związanych ze stosowaniem natalizumabu pacjenci wskazywali na znaczną redukcję ryzyka pogorszenia niepełnosprawności, definiowanej jako nieumiejętność przebycia odcinka <100 m oraz konieczność poruszania się na wózku inwalidzkim. [252]

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

Spośród ocenianych leków fingolimod jest lekiem o najkrótszym okresie obserwacji w fazie postmarketingowej. Pomimo tego pojawiły się już pierwsze niepokojące doniesienia o jego niekorzystnym, kardiotoksycznym profilu działania. Od momentu autoryzacji zareportowano 15 zgonów w trakcie terapii fingolimodem, z których większość miała podłoże kardiologiczne. Dotychczas nie zaobserwowano zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z leczeniem NAT czy IFNB, natomiast u chorych poddawanych terapii GA raportowano palpacje. W ramach badań eksperymentalnych wykazano ponadto, że terapia FNG obciążona jest w sposób znamieny statystycznie zwiększoną szansą wystąpienia zaburzeń wątrobowych, w tym m.in. wzrostu aktywności ALT. W 2013 r. poinformowano o pierwszym odnotowanym przypadku wystąpienia PML w trakcie terapii fingolimodem u pacjenta nieleczonego wcześniej natalizumabem [224] Kolejne przypadki wystąpienia PML u pacjentów bez ekspozycji na natalizumab w wywiadzie raportowano w lutym 2015 roku (u pacjenta leczonego ponad 4 lata fingolimodem) oraz w sierpniu 2015 roku. [225–227]

Profil bezpieczeństwa IFNB wskazuje, że do najpoważniejszych działań niepożądanych towarzyszących tej terapii należą zaburzenia psychiczne, głównie: depresje, zwiększona predyspozycja do myśli samobójczych oraz próby samobójcze. Ponadto zarówno terapia IFNB, jak i GA cechuje się dużą uciążliwością, dlatego często rzutuje na konieczność i/lub skłonność pacjentów do jej przerywania. Związane jest to z pogorszonym samopoczuciem wynikającym z bólu i innych powikłań w miejscu podania, w przypadku IFNB również występowaniem objawów grypopodobnych. Badanie przeprowadzone w Szwecji w warunkach codziennej praktyki klinicznej dla GA wskazuje, że pacjenci leczeni GA często obawiają się wystąpienia wpisanych w profil bezpieczeństwa tego leku nagłych reakcji po podaniu GA, w tym palpacji i duszności w klatce piersiowej. Pomimo ich przejściowego charakteru, strach przed ponownym wystąpieniem takich zdarzeń jest często istotnym czynnikiem prowadzącym do przerywania terapii. [302]

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

W zidentyfikowanych przeglądach systematycznych dokonano oceny efektywności terapeutycznej NAT w leczeniu SM w porównaniu z placebo lub leczeniem aktywnym uwzględniającym m.in. IFNB, GA, FNG, MTX lub nowe leki z grupy LMPCh, takie jak: fumaran dimetylu, alemtuzumab czy terfyflunomid.

W większości zidentyfikowanych opracowań wtórnych oceniających skuteczność różnych LMPCh w tym NAT w terapii chorych z RRSM, raportowane wyniki były spójne z wnioskami pochodzącymi z niniejszej analizy klinicznej. W kilku pracach zaobserwowano pewne rozbieżności, wynikające z obiektywnych aspektów metodycznych. W pracy Del Santo 2012 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a IFNB, GA oraz FNG w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów po 12 miesiącach terapii, podczas gdy w niniejszej analizie klinicznej wykazano przewagę NAT nad IFNB i GA oraz FNG w odniesieniu do częstości rzutów. Powyższe rozbieżności mogą wynikać z faktu, że Del Santo i wsp. w obliczeniach wykorzystali wartości estymowane, podczas gdy w niniejszej analizie uwzględniono precyzyjne dane z badania AFFIRM. Ponadto Del Santo i wsp. uwzględnili wyniki badania Cadavid 2009, w którym około 20% populacji stanowili pacjenci z CIS. Z kolei wyniki uzyskane przez Freedman i wsp. wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GA a placebo w zakresie odsetka pacjentów wolnych od progresji niesprawności, natomiast w ramach niniejszej analizy stwierdzono znamienne statystycznie przewagę GA nad PLC. Rozbieżności wynikają z faktu, że Freedman i wsp. 2008 uwzględnili tylko jedno badanie RCT dla 24-miesięcznego horyzontu czasowego dla porównania GA z placebo (Johnson 1995), podczas gdy do niniejszej analizy klinicznej włączono wyniki dwóch badań (Bornstein 1987 i Johnson 1995), co prawdopodobnie miało wpływ na zmianę kierunku wnioskowania. W pracy Hadjigeorgiou

W 2013 wykazano brak istotnych statystycznie różnic między NAT a IFNB oraz GA w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM, podczas gdy w ramach niniejszej analizy wykazano istotną statystycznie przewagę NAT nad IFNB oraz GA. Obserwowane rozbieżności mogą wynikać z faktu, iż w przeglądzie Hadjigeorgiou 2013 uwzględniano również badania, w których populacje docelową stanowili chorzy z CIS oraz SPMS. Ponadto w pracy tej każdy z preparatów IFNB analizowano osobno, co miało najpewniej wpływ na zmniejszenie mocy statystycznej.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, i in. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2014; 85(11):1190–1197.
2. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, i in. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*. 2014; 83(1):78–86.
3. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. Ministerstwo Zdrowia http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
4. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2014.
5. Pierzchała K, Kubicka K. Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Wiadomości Lekarskie*. 2009; LXII(1):37–41.
6. Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(10):M146–151.
7. Atlas. Multiple sclerosis resources in the world 2008. http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf (29.4.2015).
8. Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (29.4.2015).
9. Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce - ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne*. 2009; 9(2):91–97.
10. MS Barometer 2013 – European Multiple Sclerosis Platform. <http://www.ms-sep.be/userfiles/files/emsp/MS%20Barometer%202013.pdf>.
11. TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTM-OT-431-9/2011. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf.
12. Stwardnienie rozsiane w Polsce - stanowisko ekspertów. http://www.symfoniaserc.pl/symfoniaserc.php?temat=art/show&id=20100520_1500.
13. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, i in. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5):443–452.
14. Bozic C, Subramanyam M, Richman S, i in. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014; 21(2):299–304.
15. Frohman T, O'Donoghue D, Northrop D. *A practical primer. Multiple Sclerosis for the Physician Assistant*. 2011.
16. Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(11):M174–176.
17. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, i in. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011; 69(2):292–302.
18. Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(supl. A):64–66.
19. Szczekliki W. *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
20. Szczekliki A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Kraków 2010.
21. Scolding N, Barnes D, Cader S, i in. Wytyczne ABN. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. 2015. *Practical Neurology*. 2015.;
22. Wytyczne NICE. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, technology appraisal guidance 320 (2014). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/guidance-dimethyl-fumarate-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf>.
23. Wytyczne NICE. Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, technology appraisal guidance 303 (2014). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/guidance-teriflunomide-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf>.
24. Wytyczne NICE. Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, technology appraisal guidance 312 (2014). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/guidance-alemtuzumab-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf>.

25. ChPL. Natalizumab (Tysabri). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf.
26. ChPL. Fingolimod (Gilenya). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf.
27. Myhr K-M. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*. 2008; 188:12–21.
28. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature Immunology*. 2007; 8(9):913–919.
29. Farrell R, Heaney D, Giovannoni G. Emerging therapies in multiple sclerosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2005; 10(4):797–816.
30. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11):1444–1452.
31. Walczak A. Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(Supl. A):70.
32. Opara J, Jaracz K, Broła W. Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2006; 40(4):336–341.
33. Jamroz-Wiśniewska A, Papuć E, Bartosik-Psujek H, i in. Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Skali Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29). *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2007; 41(3):215–222.
34. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, i in. Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(4):411–419.
35. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60(9):817–827.
36. Mills R, Young C, Nicholas R, i in. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(1):81–87.
37. FDA. label. Tysabri. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s840s847s8891bl.pdf.
38. FDA. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Public Health Advisory - Suspended Marketing of Tysabri (natalizumab) 28.02.2005. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm051761.htm> (15.6.2015).
39. FDA Approves Resumed Marketing of Tysabri Under a Special Distribution Program. 5.06.2006. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108662.htm?utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Tysabri%202006&utm_content=3 (12.5.2015).
40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=A918C57328B5A6AFEDFFB5A9DF21E13D?year=2015&act=42>.
41. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Zdrowia http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf.
42. FDA. label. Gilenya (fingolimod). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s0001bl.pdf.
43. ChPL. Interferon beta 1a (Rebif). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf.
44. ChPL. Interferon beta 1a (Avonex). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf.
45. FDA Approved Drug Products. Interferon beta 1a (Avonex). FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
46. FDA Approved Drug Products. Interferon beta 1a (Rebif). FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
47. ChPL. Interferon beta 1b (Betaferon). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf.
48. ChPL. Interferon beta 1b (Extavia). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf.
49. FDA. label. Betaseron. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103471s51851bl.pdf.
50. FDA Approved Drug Products. Interferon beta 1b (Extavia). FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.

51. FDA Approved Drug Products. Interferon beta 1b (Betaseron). FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
52. ChPL. Octan glatirameru (Copaxone). http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone_20mg_-_charakterystyka_produkту.pdf.
53. FDA Approved Drug Products. Octan glatirameru (Copaxone). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (17.6.2015).
54. FDA Label and Approval History. Octan glatirameru (Copaxone). http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist (16.6.2015).
55. Olewińska E, Mikita M, Wasylewski M, i in. Analiza problemu decyzyjnego. Natalizumab (Tysabri) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał JCv. HTA Consulting, Kraków, 2015.
56. Analiza kliniczna z elementami problemu decyzyjnego. Interferon beta w długoterminowym leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting, Kraków 2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AWA/45_AWA_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_PS_2014.04.24.pdf.
57. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A systematic review on the efficacy of interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis: comparison of different formulations. *International Journal of Pharmacology*. 2010; 6(5):638–644.
58. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Extavia (interferon beta 1b). Nr: AOTM-OT -4351-18/2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/122/AWA/122_AWA_OT_4351_18_EXTAVIA_interferon_beta_1b_2014.07.12.pdf.
59. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Avonex (interferon beta 1a). Nr: AOTM-OT-4351-4/2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AWA/45_AWA_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_%202014.04.24.pdf.
60. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Betaferon (interferon beta 1b). Nr: AOTM-OT-4351-15/2014.
61. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Rebif (Interferon beta 1a). Nr: AOTM-OT-4351-17/2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/AWA/119_AWA_OT_4351_17_Rebif_SM_BIP_2014.06.27.pdf.
62. Bartosik-Psujek H. Wytyczne PTN. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2012; 8(2):76–83.
63. Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M. *Wytyczne EFNS. European Handbook of Neurological Management: Second Edition, Volume 1*. Oxford, UK 2010.
64. Skarżyńska-Duk J, Mucha A, Stożek A, i in. Analiza kliniczna. Natalizumab (Tysabri) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting, Kraków 2012.
65. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1 (2009). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
66. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1–12.
67. NICE. Quality of case series form. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
68. DIC | MRC Biostatistics Unit. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-dic/> (12.6.2015).
69. Introduction to Mixed Treatment Comparisons - intro-to-mtc.pdf. <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf> (12.6.2015).
70. Brozek J. GRADEpro v. 3.2.2.
71. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, i in. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009; 72(9):806–812.
72. Lublin FD, Cutter G, Giovannoni G, i in. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(6):705–711.
73. Balcer L, Zhang A, Pace A. Evaluation of a multiple sclerosis (MS) disease progression composite (EXPANDED disability status scale [EDSS], Ms functional composite [msfc], and lowcontrast letter acuity [LCA]). *European journal of neurology*. 2011; 18:260.
74. Havrdova E, Galetta S, Giovannoni G. Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristic in AFFIRM. P519. *Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristic in AFFIRM. P519. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; październik 2013; Kopenhaga, Dania. .
75. Havrdova E, Bates D, Galetta S. Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristics in AFFIRM. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):209–210.
76. Dong Q, Rudick R, Paes P. Natalizumab decreases progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSS-Plus in AFFIRM. P113. *Natalizumab decreases progression of disability in RRMS*

- patients as measured by the composite EDSS-Plus in AFFIRM. P113. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; wrzesień 2014; Boston, USA. .
77. Hotermans C, Subramanyam M, Pace A. Natalizumab efficacy is unaffected by baseline anti-jcv antibody status. P894. *Natalizumab efficacy is unaffected by baseline anti-jcv antibody status. P894. 21st Meeting of the European Neurological Society*; maj 2011; Lizbona, Portugalia. .
 78. Hotermans C, Subramanyam M, Pace A. Natalizumab efficacy is unaffected by baseline anti-JCV antibody status. *Journal of Neurology*. 2011; 258:S255.
 79. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, i in. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(9):899–910.
 80. Miller DH, Soon D, Fernando KT, i in. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007; 68(17):1390–1401.
 81. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, i in. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(8):970–979.
 82. Giovannoni G, Munschauer F, O'Connor P. Natalizumab improves physical disability in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2009; 256:S124.
 83. Balcer L, Zhang A, Hyde R. Evaluation of a multiple sclerosis disease progression composite in AFFIRM patients. *Journal of Neurology*. 2011; 258:s150.
 84. Kappos L, Rudick R, Polman CH. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course, regardless of baseline disease activity. *Journal of Neurology*. 2010; 257:s22–23.
 85. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, i in. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *The Lancet. Neurology*. 2009; 8(3):254–260.
 86. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, i in. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *Journal of Neurology*. 2012; 259(5):898–905.
 87. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, i in. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of Neurology*. 2009; 256(3):405–415.
 88. Rudick RA, Miller D, Hass S, i in. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Annals of Neurology*. 2007; 62(4):335–346.
 89. Kieseier B, Putzki N, Bates D. The effects of natalizumab therapy on quality of life outcome in multiple sclerosis patients with non-highly active disease. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15:S246.
 90. Kieseier B, Putzki N, Bates D. Natalizumab improves quality-of-life Outcomes in patients with highly active multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2009; 256:s124–s125.
 91. Munschauer F, Giovannoni G, O'Connor P. Effects of natalizumab treatment on sustained improvement in physical disability and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*. 2009; 285:s109.
 92. Raport FDA. Medical Review - Natalizumab. (2004). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab.cfm.
 93. Raport FDA. Statistical Review - Natalizumab. (2004). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab_Statr.pdf.
 94. Raport EMEA. Tysabri: EPAR - Scientific Discussion (2006). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf.
 95. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, i in. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(9):911–923.
 96. Radue E-W, Stuart WH, Calabresi PA, i in. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 292(1-2):28–35.
 97. Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, i in. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. *Neurology*. 2000; 54(1):200–206.
 98. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995; 45(7):1277–1285.
 99. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first three years. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1996; 47(4):889–894.
 100. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993; 43(4):662–667.

101. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology*. 2001; 57(12 Suppl 5):S3–9.
102. Paty D. Interferon- β -1b (β seron) is effective in relapsing-remitting MS. II. MRI evaluation of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43:1440.
103. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, i in. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Annals of Neurology*. 1998; 43(1):79–87.
104. Jacobs L, Rudick R, Simon J. Extended observations on MS patients treated with IM interferon-beta1a (Avonex): implications for modern MS trials and therapeutics. *Journal of Neuroimmunology*. 2000; 107(2):167–173.
105. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, i in. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 1999; 53(8):1698–1704.
106. Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, i in. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNbeta-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Journal of Neuroimmunology*. 1999; 93(1-2):8–14.
107. Simon JH, Lull J, Jacobs LD, i in. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 2000; 55(2):185–192.
108. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, i in. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*. 1997; 49(2):358–363.
109. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, i in. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon (beta)-1a. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(6):734–742.
110. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, i in. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Annals of Neurology*. 1996; 39(3):285–294.
111. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9139):1498–1504.
112. Francis GS, Rice GPA, Alsop JC, i in. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology*. 2005; 65(1):48–55.
113. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, i in. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 77(18):1684–1690.
114. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, i in. Magnetic resonance imaging as surrogate for clinical endpoints in multiple sclerosis: data on novel oral drugs. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(5):630–633.
115. Liu C, Blumhardt LD. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2002; 8(1):10–14.
116. Paty D. Interferon- β -1a (REBIF) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the MRI results of a large multicentre study. S021. *Multiple Sclerosis*. 1997; 269(suppl.3.):
117. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 1999; 46(2):197–206.
118. Liu C, Blumhardt LD. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999; 67(4):451–456.
119. Traboulsee A, Constantinescu C, Kappos L. Impact of cumulative dose and time on magnetic resonance imaging and clinical outcomes during long-term treatment with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analyses. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S126–S127.
120. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001; 7(4):243–248.
121. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, i in. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 1987; 317(7):408–414.

122. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, i in. Clinical experience with COP-1 in multiple sclerosis. *Neurology*. 1988; 38(7 Suppl 2):66–69.
123. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i in. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995; 45(7):1268–1276.
124. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i in. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998; 50(3):701–708.
125. Johnson K. Efficacy of glatiramer acetate (copaxone) on multiple sclerosis disability is confirmed by analysis with the Integrated Disability Status Scale (IDSS). *Neurology*. 1998; 50:A62–A63.
126. Filippi M, Rocca M, Camesasca F. T1-hypointense permanent black holes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b and glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S158–S159.
127. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, i in. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet. Neurology*. 2009; 8(10):889–897.
128. O'Connor A, Arnason B, Comi G. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: Primary outcomes of the betaferon(registered trademark)/betaseron(registered trademark) efficacy yielding outcomes of a new dose study. *Neurology*. 2008; 71(2):153–154.
129. Arnason B, O'Connor P, Knappertz K. Depression incidence and course in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b and glatiramer acetate during the BEYOND trial. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 285:S211. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 285:S211.
130. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, i in. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(4):418–424.
131. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M. Effect of disease-modifying therapies on cortical lesions in multiple sclerosis. A comparison study. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S14.
132. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, i in. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *The Lancet. Neurology*. 2008; 7(10):903–914.
133. EMA. Gilenya. Assessment Report. EMA/195551/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500169449.pdf.
134. Chin P, Calabresi P, Zhang Y. Early effect of fingolimod on clinical and MRI related outcomes in relapsing multiple sclerosis. (P459). *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(S4):187.
135. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, i in. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(5):387–401.
136. Kremenchutzky M, O'Connor P, Hohlfeld R. Effect of fingolimod on relapse rate by prior treatment status and reason for discontinuation: Freedoms subgroup analyses. *Annals of Neurology*. 2011; 70((suppl. 15)):S67–S68.
137. Hohlfeld R, Calabresi P, O'Connor P. Oral fingolimod (FTY720) reduces relapse rate in patients previously treated with disease-modifying therapies for multiple sclerosis and in patients who are treatment naive: subgroup analysis of data from a 24-month phase III study (FREEDOMS). *Journal of Neurology*. 2010; 257:S21.
138. Von Rosenstiel P, Hohlfeld R, Calabresi P. Clinical outcomes in subgroups of patients treated with fingolimod (FTY720) or placebo: 24-month results from FREEDOMS. (P434). *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S143.
139. Haas J, Hartung H, Von Rosenstiel P. Fingolimod reduces the number of severe relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from phase III TRANSFORMS and FREEDOMS studies. (P902). *Journal of Neurology*. 2011; 258:S258–S259.
140. Kappos L, Calabresi P, O'Connor P. Oral fingolimod (FTY720) has consistent, beneficial effects on disability progression outcomes in relapsing multiple sclerosis: 24-month, placebo-controlled results from the phase III FREEDOMS study. (P445). *Journal of Neurology*. 2010; 257:S144.
141. Calabresi P, Zhang-Auberson L, Burtin P. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): 2-year efficacy results of the phase III FREEDOMS I trial. (T-70). *Annals of Neurology*. 68:S53.
142. Havrdova E, Devonshire V, O'Connor P. Fingolimod reduces annualised relapse rates and the risk of 3-month confirmed disability progression versus placebo: Subgroup analysis from the 2-year FREEDOMS study in relapsing multiple sclerosis. (O209). *Journal of Neurology*. 2011; (258):S21–S22.

143. Raport Novartis dotyczący badania FREEDOMS (CFTY72D2301). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public>.
144. Radue E-W, O'Connor P, Polman CH, i in. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 2012; 69(10):1259–1269.
145. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, i in. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *The Lancet. Neurology*. 2012; 11(5):420–428.
146. Havrdova E, Kappos L, Cohen J. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17((suppl.10).):
147. Radue E-W, Barkhof F, Cohen J. MRI Analyses in RRMS Patients with Highly Active Disease: Results from FREEDOMS and TRANSFORMS Phase 3 Studies (P01.134). *Neurology*. 2012; 78.:
148. Bergvall N, Sfikas N, Chin P. Improvement in physical disability with fingolimod: Post hoc analyses of FREEDOMS and TRANSFORMS. (P541). *Journal of Neurology*. 2013; 260:S125–S126.
149. Chin P, Rosenstiel P, Haering D, i in. Fingolimod leads to early clinical and MRI benefits in relapsing-remitting multiple sclerosis. (P350). *Journal of Neurology*. 2012; 259(S70-S71.):
150. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, i in. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*. 2014; 13(6):545–556.
151. Vollmer T, Goodin D, Jeffery D. Effect of fingolimod on severe relapses, healthcare utilisation and relapse recovery in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the phase 3 FREEDOMS II study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):438–439.
152. Goodin D, Jeffery D, Kappos L. Fingolimod reduces annualized relapse rate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Freedoms II study subgroup analysis (P07.102). *Neurology*. 2013; 80(1.):
153. Calabresi P, Goodin D, Jeffery D. Efficacy and safety of fingolimod versus placebo: Primary outcomes from the phase 3 FREEDOMS II study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 18(4):205–206.
154. Raport Novartis dotyczący badania FREEDOMS II (CFTY720D2309+E1). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public>.
155. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, i in. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362(5):402–415.
156. Cohen J, Pelletier J, Kappos L. Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced relapse rate compared with intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical results from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). (P456). *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S132.
157. Kappos L, Cohen J, Pelletier J. Safety findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS) comparing oral fingolimod (FTY720) and intramuscular interferon (beta)-a for relapsing-remitting multiple sclerosis. (P807). *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S245–S246.
158. Barkhof F, Cohen J, Comi G. Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced MRI inflammatory activity compared with intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S21.
159. Hughes J. ACP Journal Club. Oral fingolimod was more effective than intramuscular interferon for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Internal Medicine*. 2010; 152(10):JC5–6, JC5–7, JC5–8.
160. Cohen J, Francis G, Meinel M. The benefits of fingolimod in multiple sclerosis patients experiencing persistent disease activity despite previous treatment with disease-modifying therapies: Results from the phase III TRANSFORMS study and its extension. (P901). *Journal of Neurology*. 2011; 258:S258.
161. Cohen J, Barkhof F, Comi G. Oral Fingolimod (FTY720) improves performance of daily activities compared with intramuscular interferon beta-1a: patient-reported indices for multiple sclerosis (PRIMUS activities) results from the transforms phase 3 trial. *Multiple Sclerosis: Sustaining Care, Seeking a Cure*. 2010.;
162. Khatri B, Barkhof F, Comi G. Fingolimod Treatment Increases the Proportion of Patients Who Are Free from Disease Activity in Multiple Sclerosis Compared to IFN-b1a: Results from a Phase 3, Active-Controlled Study (TRANSFORMS). (PD5.006). *Neurology*. 2012; 78.:
163. Raport FDA. Medical Review - Fingolimod (2010). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s000medr.pdf.
164. Montalban X, Cohen J, Barkhof F. Effect of fingolimod versus interferonbeta1a on no evidence of disease activity or worsening (NEDA-4) in the transforms study. (P4.001). *Neurology*. 2015; 84(14.):
165. Rudick R, Goodman A, Kappos L, i in. Six-year natalizumab safety and efficacy data from the STRATA study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(S1):250–251.
166. Rudick R, Goodman A, Kappos L, i in. Six-year natalizumab safety and efficacy data from the STRATA study. P593. *Six-year natalizumab safety and efficacy data from the STRATA study. P593. 29th Congress of*

- the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; październik 2013; Kopenhaga, Dania. .
167. Biogen STRATA study. Dane dostępne w Biogen Poland.
 168. Goodman A, Arnold D, Kappos L. Natalizumab-treated patients with multiple sclerosis have low rates of brain volume decrease and low MRI disease activity in the long-term STRATA study. (P7.260). *Neurology*. 2015; 84(14.):
 169. O'Connor P, Goodman A, Kappos L. Multiple sclerosis patients with no evidence of disease activity in the 2-year affirm study have better outcomes with long-term natalizumab treatment than patients who had evidence of disease activity in affirm. (P7.221). *Neurology*. 2015; 84(14.):
 170. NCT00493298, TOP: IMA-06-02 Tysabri® Observational Program. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00493298>.
 171. Biogen TOP. Tysabri Observational Program. Dane dostępne w Biogen Polska.
 172. Prosperini L, Annovazzi P, Capobianco M, i in. Natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis: Profiling risk and benefits at therapeutic crossroads. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015; (1352458515570768.):
 173. Kappos L, Cohen JA, Barkhof F. Relapse rates and disability remain consistently low with long-term fingolimod therapy: 5 years interim results of the LONGTERMS extension study. *Relapse rates and disability remain consistently low with long-term fingolimod therapy: 5 years interim results of the LONGTERMS extension study. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; 2013; Kopenhaga, Dania. .
 174. Rosenstiel P, Cohen J, Gottschalk R, i in. Long-term safety of fingolimod: interim evaluation of data from the LONTERMS trial. *Journal of Neurology*. 2014; 261:S248.
 175. Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT01201356. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01201356?view=record>.
 176. Cohen J, von R, Gottschalk R. Longterm safety of fingolimod: An interim analysis of the longterms cohort. (S4.006). *Neurology*. 2015; 84(14.):
 177. Peninsula Technology Assessment (PenTAG). The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen.
 178. Asaria M, Norman G, Hinde S, i in. Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. NIHR HTA <http://sci-hub.org/downloads/2493/10.0000@www.nets.nihr.ac.uk@generic-1A4FF9FF82E9.pdf>.
 179. A multicenter, randomized, rater-blind study to compare the efficacy and safety of natalizumab (300 mg IV every four weeks) with Interferon beta-1a (44 mcg SC three times a week) in subjects with relapsing multiple sclerosis previously treated with Interferon beta-1a (22 or 44 mcg SC three times a week). EudraCT Number 2004-004130-14. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004130-14/AT>.
 180. NHS. The National Institute for Health and Clinical Excellence. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. The National Institute for Health and Clinical Excellence. (2007). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/ta127-multiple-sclerosis-natalizumab-understanding-nice-guidance2>.
 181. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, i in. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(1):64–71.
 182. Lanzillo R, Bonavita S, Quarantelli M, i in. Natalizumab is effective in multiple sclerosis patients switching from other disease modifying therapies in clinical practice. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2013; 34(4):521–528.
 183. Río J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, i in. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2012; 19(6):899–904.
 184. He A, Spelman T, Jokubaitis V, i in. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2015; 72(4):405–413.
 185. Gajofatto A, Bianchi MR, Deotto L, i in. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *European Neurology*. 2014; 72(3-4):173–180.
 186. Braune S, Lang M, Bergmann A, i in. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *Journal of Neurology*. 2013; 260(12):2981–2985.
 187. Gudesblatt M, Gorbatshevych O, Bumstead B, i in. Natalizumab: real life adherence to disease modifying therapy in multiple sclerosis care. *Natalizumab: real life adherence to disease modifying therapy in multiple sclerosis care. 29th Congress of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis, 18th Annual Conference of Rehabilitation in MS*; 2 październik 2013; Copenhagen, Denmark. .
 188. Bergvall N, Petrilla AA, Karkare SU, i in. Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *Journal of Medical Economics*. 2014; 17(10):696–707.

189. Halpern R, Agarwal S, Borton L, i in. Adherence and persistence among multiple sclerosis patients after one immunomodulatory therapy failure: retrospective claims analysis. *Advances in Therapy*. 2011; 28(9):761–775.
190. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, i in. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2015; 77(3):425–435.
191. URPL. Komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczy związku natalizumabu (TYSABRI) w postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). 08.2008. http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/DHPC_PL_final%20version_14.08.2008.pdf.
192. FDA. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Safety update on Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). 22.04.2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm252045.htm> (3.6.2015).
193. EMA. European Medicines Agency update on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and Tysabri. 13.08.2008. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000035.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
194. TGA. Medicines Safety Update, Volume 4, Number 1, February 2013. Progressive multifocal leukoencephalopathy - a rare but serious disease. <https://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-4-number-1-february-2013#pml>.
195. EMA. Tysabri, Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/792559/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000603/WC500044692.pdf.
196. TGA. Medicines Safety Update, Volume 4, Number 3, June 2013. Update - Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). <https://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-4-number-3-june-2013#pml>.
197. FDA. Biogen Idec, Elan - Healthcare Professional Letter. 04.2005. <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm164883.pdf>.
198. FDA. Biogen Idec, Elan - Important Drug Warning. 07.2006. <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm153435.pdf>.
199. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Natalizumab (marketed as Tysabri). 17.09.2009. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm182667.htm>.
200. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Tysabri (natalizumab). 25.08.2008. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm110599.htm>.
201. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Tysabri (natalizumab): Update of Healthcare Professional Information. 22.04.2011. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm199965.htm>.
202. FDA. Drug Safety Communication: New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). 20.01.2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm> (29.4.2015).
203. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, i in. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366(20):1870–1880.
204. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Safety Information - Tysabri (Natalizumab) injection. 28.02.2005. WebContent, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm355780.htm> (3.6.2015).
205. EMA. Opinions on safety variations. EMA/28123/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137833.pdf.
206. EMA. The European Medicines Agency (EMA) has started a review of the multiple sclerosis medicine Tysabri (natalizumab). 05.2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tysabri/human_referral_prac_000049.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
207. Biogen Idec, Elan Pharma International Ltd. Ostrzeżenie dotyczące uszkodzenia wątroby u pacjentów poddanych terapii natalizumabem. 20.03.2008. http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/EMEA_HC_603_Tysabri_DHPC_PL_Tysabri_20.03.2008.pdf.
208. University of Utah Health Care. Natalizumab (Tysabri) - Reports of Liver Injury after Natalizumab Use. 29.02.2008. <http://pharmacyservices.utah.edu/alerts/294.html>.
209. FDA. Biogen Idec, Elan - Important Safety Information Letter. 02.2008. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm110608.htm>.

210. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>.
211. URPL. Zaktualizowana informacja do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotycząca monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya (fingolimod). 24.04.2012. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3188/original/DDL_Gilenya_2_2012-04-24_-_ostateczna_wersja_komunikatu.pdf?1335785959.
212. MHRA. Fingolimod (Gilenya): not recommended for patients at known risk of cardiovascular adverse events. 22.05.2012. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-not-recommended-for-patients-at-known-risk-of-cardiovascular-adverse-events>.
213. MHRA. Fingolimod (Gilenya): bradycardia and heart block. 29.01.2013. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-bradycardia-and-heart-block>.
214. URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, zawierający szczegółowe wskazówki dotyczące sytuacji, w których w trakcie leczenia produktem leczniczym Gilenya należy powtórzyć procedurę monitorowania czynności układu krążenia, identyczną jak po podaniu pierwszej dawki leku. 20.12.2012. http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3942/original/2012-12-20_DHCP_Annex.pdf?1357653766.
215. The Globe and Mail App. Globe and Mail. Health Canada launches investigation of oral MS drug. 27.02.2012. <http://www.theglobeandmail.com/life/health-and-fitness/health-canada-launches-investigation-of-oral-ms-drug/article549509/>.
216. EMA. European Medicines Agency gives new advice to better manage risk of adverse effects on the heart with Gilenya. 20.04.2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/04/news_detail_001498.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
217. EMA. Questions and answers on the ongoing review of Gilenya (fingolimod) EMA/43541/2012 EMEA/H/C/000539. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/002202/WC500120704.pdf.
218. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Gilenya (fingolimod): Drug Safety Communication - Safety Review of a Reported Death After the First Dose. 20.12.2011 (updated 14.05.2012). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm> (3.6.2015).
219. FDA. Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). 20.12.2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm>.
220. EMA. European Medicines Agency starts review of Gilenya (fingolimod). 20.01.2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/01/news_detail_001425.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
221. URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya (fingolimod) u pacjentów z nawracająco ustępującą postacią stwardnienia rozsianego. 23.01.2012. http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2953/original/DDL_Gilenya.pdf?1327945379.
222. Medpage Today. FDA Puts New Limits on Oral MS Drug Gilenya. 14.05.2012. <http://www.medpagetoday.com/Neurology/MultipleSclerosis/32675>.
223. URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Zespół hemofagocytarny zgłoszony u pacjentów leczonych fingolimodem (Gilenya). 06.11.2013. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4921/original/2013-11-06_Gilenya-DHPC_final.pdf?1384261221.
224. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Gilenya (fingolimod) - Drug Safety Communication: Investigating Rare Brain Infection. 29.08.2013. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm366751.htm> (8.6.2015).
225. URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Fingolimod (Gilenya): pierwszy zgłoszony przypadek postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjenta ze stwardnieniem rozsianym przyjmującego fingolimod bez leczenia natalizumabem lub innymi lekami immunosupresyjnymi w wywiadzie. 15.04.2015. http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/7125/original/komunikat_Gilenya.pdf?1430212916.
226. Novartis. Fingolimod (Gilenya): first reported case of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a multiple sclerosis patient taking Fingolimod without previous treatment with natalizumab or other immunosuppressive medicines. 29.04.2015. https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/555c338ced915d7ae5000007/Gilenya_DHPC_sent_29_April.pdf.
227. Novartis. Gilenya information center. 17 Aug, 2015. <https://www.novartis.com/news/statements/gilenya-information-center>.

228. PML in MS Patients Making Natalizumab-to-Fingolimod Switch. <http://www.medscape.com/viewarticle/832307> (3.9.2015).
229. FDA. Safety Information - Gilenya (fingolimod) capsules 0.5 mg 04.2014. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm266123.htm> (8.6.2015).
230. FDA. label. Gilenya (fingolimod) 04.2014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022527s009lbl.pdf.
231. FDA. Safety Information. Gilenya (fingolimod) capsules 0.5 mg 05.2015. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm266123.htm>.
232. URPL. Interferony beta: ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej i zespołu nerczycowego. 19.08.2014. http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6064/original/Interferon_beta_Komunikat.pdf?1408699119.
233. MHRA. Interferon-beta: risk of thrombotic microangiopathy and risk of nephrotic syndrome. 14.10.2014. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/interferon-beta-risk-of-thrombotic-microangiopathy-and-risk-of-nephrotic-syndrome> (9.6.2015).
234. FDA. Safety Information - Rebif (Interferon Beta-1a) Injection. 03.2015, 04.2014, 04.2013. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm351803.htm> (9.6.2015).
235. Giovannoni G. TYSABRI (natalizumab) Benefit/Risk Update & PML Risk Stratification - update Q4 2014. TY-PAN-0597(17). http://www.slideshare.net/gavingiovannoni/natalizumab-benefit-risk-update-q4-2014?qid=61867ab3-8b4c-40e6-a140-f0446e3bd569&v=default&b=&from_search=1 (24.4.2015).
236. Giovannoni G. TYSABRI (natalizumab) Benefit/Risk Update & PML Risk Stratification -update january 2014. TY-PAN-0597(8). <http://www.slideshare.net/gavingiovannoni/natalizumab-benefit-risk-update-january-2014> (28.4.2015).
237. List of PML diseases under Tysabri. http://chefarztfrau.de/?page_id=716 (22.9.2015).
238. Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym, leczonych produktem Tysabri - wersja 12: 6 marca 2014 - materiały dostarczone przez zamawiającego.
239. Zapadalność na PML wg danych postmarketingowych oraz pochodzących z badania STRATA - materiały dostarczone przez zamawiającego.
240. Kmiecik D, Debicki S. Rola wirusa JC w patogenezie chorób nowotworowych i zaburzeń związanych z osłabieniem odporności. *Post. Mikrobiol.* 2008; 47(1):5–14.
241. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, i in. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Annals of Neurology*. 2010; 68(3):295–303.
242. Bozic C, Richman S, Plavina T, i in. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Annals of Neurology*. 2011; 70(5):742–750.
243. Biotechnologia.pl - Test wykrywający przeciwciała przeciwko wirusowi JC (JCV). <http://biotechnologia.pl/informacje/test-wykrywajacy-przeciwciala-przeciwko-wirusowi-jc-jcv,1959> (5.6.2015).
244. Focus Diagnostic. STRATIFY JCV TM Antybody ELISA Test.
245. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, i in. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(2):143–152.
246. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, i in. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of Neurology*. 2014; 76(6):802–812.
247. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010*. Kraków 2010.
248. Vermersch P, Kappos L, Gold R, i in. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011; 76(20):1697–1704.
249. Kappos L, Bates D, Edan G, i in. Wytyczne Międzynarodowej Grupy Ekspertów. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *The Lancet. Neurology*. 2011; 10(8):745–758.
250. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, i in. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2014; 1(10):755–764.
251. Rudick RA. Multiple sclerosis, natalizumab, and PML: helping patients decide. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011; 78 Suppl 2:S18–23.
252. Heesen C, Kleiter I, Nguyen F, i in. Risk perception in natalizumab-treated multiple sclerosis patients and their neurologists. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(12):1507–1512.
253. Tysabri Online Education Program. <http://www.tapp.com.au/> (3.6.2015).
254. Iaffaldano P, D'Onghia M, Trojano M. Safety profile of Tysabri: international risk management plan. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2009; 30 Suppl 2:S159–162.

255. Dane konferencyjne dotyczące rejestru TPER. http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=137234&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=150&XNMASKEN_ID=900 (3.6.2015).
256. Cristiano L, Friend S, Bozic C, i in. Evaluation of Pregnancy Outcomes from the TYSABRI® (Natalizumab) Pregnancy Exposure Registry. *Neurology*. 2013; 80 (Meeting Abstracts 1):P02.127.
257. Rigau V, Mania A, Befort P, i in. Lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *Neurology*. 2012; 79(22):2214–2216.
258. Freedman M. The use of natalizumab for treatment of MS: do the risks still outweigh the gains? *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2012; 39(5):559–560.
259. Gheuens S, Smith DR, Wang X, i in. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology*. 2012; 78(18):1390–1393.
260. Marousi S, Travarasou M, Karageorgiou CE, i in. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology*. 2012; 79(21):2160; author reply 2160.
261. Kappos L, Belachew S, Butzkueven H, i in. Long-Term Safety and Efficacy and Association between Baseline Treatment History and Postbaseline Relapses in Multiple Sclerosis Patients Treated with Natalizumab in the TYSABRI(R) Observational Program (TOP) (P04.134). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):P04.134–P04.134.
262. EMA. Tysabri. Assessment Report. EMA/297726/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000603/WC500148205.pdf.
263. Cohen J, Montalban X, Pelletier J, i in. Efficacy and safety of fingolimod in patients switched from intramuscular interferon beta-1a: Results from the TRANSFORMS extension study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S289.
264. Hartung P, Comi G, Barkhof F. Sustained benefit of continuous therapy with oral fingolimod 0.5 mg or 1.25 mg as compared to switching to fingolimod after one year of treatment with interferon beta-1a in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Results of the TRANSFORMS study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S282–S283.
265. Khatri B, Barkhof F, Comi G, i in. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *The Lancet. Neurology*. 2011; 10(6):520–529.
266. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, i in. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*. 2015; 84(15):1582–1591.
267. Vollmer T, Jeffrey D, Goodin D. Long-term safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from phase 3 FREEDOMS II extension study. (P01.165). *Neurology*. 2013; 80(1.):
268. Raport Novartis dotyczący badania TRANSFORMS (CFTY720D2302 and CFTY720D2302E1). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public>.
269. Rosenstiel PV, Gottschalk R, Cappiello L, i in. Long-term safety of fingolimod: Interim evaluation of data from the longterms trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(6):752.
270. Espinosa PS, Berger JR. Delayed fingolimod-associated asystole. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(11):1387–1389.
271. Paolicelli D, Manni A, Direnzo V, i in. Long term cardiac safety and tolerability of Fingolimod in Multiple Sclerosis: A post-marketing study. doi: 10.1002/jcph.519. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2015.;
272. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management. *Neurology*. 2012; 78(9):672–680.
273. O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, i in. Phase III FREEDOMS study extension: Long-term safety of fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012; 18(S4):223.
274. Collins W, Di Marco J, Zarbin M, i in. Summary of specific safety evaluations in clinical studies of fingolimod in multiple sclerosis: Cardiovascular, ophthalmic, hepatic events and relationship between lymphocyte reduction and infections. *Journal of Neurology*. 2011;258:S22.
275. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, i in. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Archives of Neurology*. 2012; 69(2):262–264.
276. Conzett KB, Kolm I, Jelcic I, i in. Melanoma occurring during treatment with fingolimod for multiple sclerosis: a case report. *Archives of Dermatology*. 2011; 147(8):991–992.
277. Raport FDA. Medical Officer Clinical Review - Betaseron (2001). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm088275.pdf>.
278. Moses H, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(9):2679–2690.

279. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE, i in. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(4):409–419.
280. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, i in. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2010; 74(23):1877–1885.
281. Gold R, Rieckmann P, Chang P, i in. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005; 12(8):649–656.
282. Jongen PJ, Sindic C, Sanders E, i in. Adverse events of interferon beta-1a: a prospective multi-centre international ICH-GCP-based CRO-supported external validation study in daily practice. *PLoS One*. 2011; 6(10):e26568.
283. Manova MG, Kostadinova II. Adverse drug reactions after 24-month treatment with two-dosage regimens of betaferon in patients with multiple sclerosis. *Folia Medica*. 2009; 51(3):31–36.
284. Hurwitz BJ, Jeffery D, Arnason B, i in. Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30(6):1102–1112.
285. Minagar A, Murray TJ, PROOF Study Investigators. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(4):1049–1055.
286. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(7):932–946.
287. Raport FDA. Medical Review - Rebif (2003). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm106181.pdf>.
288. Raport FDA. Medical Review - Avonex (2002). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/103628s5021clinicalreview.pdf.
289. Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(4):827–838.
290. Beer K, Müller M, Hew-Winzeler AM, i in. The prevalence of injection-site reactions with disease-modifying therapies and their effect on adherence in patients with multiple sclerosis: an observational study. *BMC neurology*. 2011; 11:144.
291. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, i in. Efficacy and safety of subcutaneous interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012; 312(1-2):97–101.
292. Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E, i in. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011; 18(2):240–245.
293. Kluger N, Thouvenot E, Camu W, i in. Cutaneous adverse events related to glatiramer acetate injection (copolymer-1, Copaxone). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2009; 23(11):1332–1333.
294. Galetta SL, Markowitz C. US FDA-approved disease-modifying treatments for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. *CNS drugs*. 2005; 19(3):239–252.
295. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, i in. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005; 111(1):42–47.
296. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, i in. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(3):309–320.
297. Ford C, Goodman AD, Johnson K, i in. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(3):342–350.
298. Wolinsky JS, Comi G, Filippi M, i in. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. *Neurology*. 2002; 59(8):1284–1286.
299. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, i in. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(4):255–266.
300. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, i in. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(6):585–591.

301. Miller A, Spada V, Beerkircher D, i in. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(4):494–499.
302. Fiore APP, Fragoso YD. Tolerability, adverse events and compliance to glatiramer acetate in 28 patients with multiple sclerosis using the drug continuously for at least six months. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2005; 63(3b):738–740.
303. Thouvenot E, Hillaire-Buys D, Bos-Thompson MA, i in. Erythema nodosum and glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007; 13(7):941–944.
304. Raport FDA. Medicinal Review - Copaxone (2001). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/020622_S015_COPAXONE_INJECTION_AP.pdf.
305. Butler M, Forte ML, Schwehr N, i in. Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis. 2015.;
306. CADTH. *Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. Ottawa (ON) 2013.
307. Del Santo F, Maratea D, Fadda V, i in. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; 68(4):441–448.
308. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, i in. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 6:CD008933.
309. Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, i in. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. *European Neurology*. 2008; 60(1):1–11.
310. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, i in. Wytyczne AAN. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008; 71(10):766–773.
311. Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, i in. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013; 38(6):433–439.
312. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, i in. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Current Medical Research and Opinion*. 2014; 30(4):613–627.
313. Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *BMJ clinical evidence*. 2012; 2012(1202.):
314. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, i in. Original research A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Archives of Medical Science*. 2010; 2:236–244.
315. Pucci E, Giuliani G, Solari A, i in. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 10:CD007621.
316. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Neurology*. 2013; 12(7):669–676.
317. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, i in. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 9:CD011381.
318. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014; 89(2):225–240.
319. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, i in. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2012; 34(4):857–869.e9.
320. 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 (Dz.U. 2012 poz. 388)). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03_042012_pol.pdf.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce [9].....	19
Tabela 2.	Rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV w poszczególnych krajach raportowane w badaniu JEMS [14].....	20
Tabela 3.	Czynniki rokownicze w SM [4, 16].....	23
Tabela 4.	Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [18, 19].....	24
Tabela 5.	Zaktualizowana w 2010 roku wersja kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [17].....	25
Tabela 6.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania natalizumabu [25]	31
Tabela 7.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania fingolimodu [26]	34
Tabela 8.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania interferonów beta 1a [43, 44]	37
Tabela 9.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania interferonu beta 1b [47, 48]	39
Tabela 10.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania octanu glatirameru [52]	40
Tabela 11.	Zestawienie badań i publikacji włączonych do analizy klinicznej.....	54
Tabela 12.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC.....	58
Tabela 13.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC.....	59
Tabela 14.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC.....	60
Tabela 15.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA	62
Tabela 16.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC	63
Tabela 17.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB	64
Tabela 18.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	66
Tabela 19.	Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej	69
Tabela 20.	Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	72
Tabela 21.	Charakterystyka badań obserwacyjnych dla NAT	78
Tabela 22.	Charakterystyka badania obserwacyjnego dla FNG.....	79
Tabela 23.	Wykaz dostępnych danych dla analizowanych punktów końcowych w poszczególnych populacjach w badaniach RCT.....	80
Tabela 24.	Definicja złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu AFFIRM (praca Havrdova 2009).....	81
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną	82
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)	83
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	84
Tabela 28.	Definicje utrwalonej progresji oraz poprawy niesprawności w przebiegu SM analizowanych w badaniu AFFIRM	84
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS raportowane po 2 latach terapii (dane dychotomiczne).....	85
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS raportowane po 2 latach terapii (dane ciągłe)	86
Tabela 31.	Definicje ciężkości rzutów, utrzymującej się niesprawności wywołanej rzutem oraz prawdopodobieństwa całkowitej poprawy niesprawności wywołanej rzutem	86
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	87

Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągłe).....	88
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian objętościowych ognisk widocznych w obrazach MRI (dane ciągłe).....	89
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane dychotomiczne).....	90
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane ciągłe).....	91
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do jakości życia w skali VAS (dane ciągłe).....	92
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utraty z badania.....	92
Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem.....	93
Tabela 40.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną.....	95
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe).....	95
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	96
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do przebiegu SM wg EDSS (dane dychotomiczne).....	96
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	97
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do jakości życia wg kwestionariusza SF-36 oraz skali VAS.....	97
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe).....	98
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	99
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS po 2 latach terapii (dane dychotomiczne).....	100
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS po 2 latach terapii (dane ciągłe).....	100
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazach MRI (dane dychotomiczne).....	101
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągłe).....	102
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI (dane ciągłe).....	103
Tabela 53.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane dychotomiczne).....	104
Tabela 54.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane ciągłe).....	105
Tabela 55.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do utraty z badania.....	106
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej z badania SENTINEL w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem.....	107
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe).....	108
Tabela 58.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	108
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu SM wg EDSS (dane dychotomiczne).....	109
Tabela 60.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	109
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	110

Tabela 62.	Wyniki analizy klinicznej w podgrupach pacjentów JCV (+) i JCV (-) w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe).....	111
Tabela 63.	Wyniki analizy klinicznej w podgrupach pacjentów JCV (+) i JCV (-) w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	111
Tabela 64.	Wyniki analizy klinicznej w grupie pacjentów JCV (+) w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe).....	111
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej w grupie pacjentów JCV (+) w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe) (dane dychotomiczne).....	111
Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej w podgrupach pacjentów JCV (+) i JCV (-) w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności.....	112
Tabela 67.	Wyniki analizy klinicznej w grupie pacjentów JCV (+) w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu SM wg EDSS (dane dychotomiczne).....	113
Tabela 68.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do średniego rocznego wskaźnika rzutów (dane ciągłe).....	115
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	116
Tabela 70.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności (dane dychotomiczne).....	117
Tabela 71.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do zmiany średniego wyniku wg EDSS (dane ciągłe).....	117
Tabela 72.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	118
Tabela 73.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	119
Tabela 74.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do utraty z badania.....	119
Tabela 75.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania poszczególnych interwencji względem placebo w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem.....	120
Tabela 76.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do rzutów choroby (OR [95%CI]).....	123
Tabela 77.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do progresji niesprawności w przebiegu SM wg EDSS.....	124
Tabela 78.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do utraty pacjentów z badania.....	124
Tabela 79.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.....	124
Tabela 80.	Wyniki porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów w populacji RES.....	126
Tabela 81.	Porównanie efektywności klinicznej NAT oraz FNG stosowanych w I linii leczenia względem II linii leczenia w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów SM.....	127
Tabela 82.	Porównanie efektywności NAT względem innych schematów terapeutycznych (SWI) w II linii leczenia SM.....	127
Tabela 83.	Porównanie efektywności NAT w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym względem terapii LMPCh u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh.....	128
Tabela 84.	Porównanie efektywności NAT względem terapii LMPCh u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh (Rio 2012).....	128
Tabela 85.	Porównanie efektywności NAT względem FNG w II linii leczenia SM.....	129
Tabela 86.	Porównanie efektywności FNG względem innych schematów terapeutycznych (SWI) w II linii leczenia SM.....	130
Tabela 87.	Wyniki dotyczące stosowania się do zaleceń lekarskich i zaprzestania leczenia u pacjentów poddanych leczeniu SM (Bergvall 2014).....	131
Tabela 88.	Wyniki dotyczące MPR i kontynuowania terapii u pacjentów poddanych leczeniu SM w II linii.....	132
Tabela 89.	Wyniki dotyczące stosowania się do zaleceń lekarskich i zaprzestania leczenia u pacjentów poddanych leczeniu SM w II linii.....	133
Tabela 90.	Wyniki długoterminowej skuteczności natalizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby (dane ciągłe) na podstawie badania TOP.....	134
Tabela 91.	Wyniki długoterminowej skuteczności natalizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów SM – analiza w podgrupach na podstawie badania TOP (dane ciągłe).....	135
Tabela 92.	Wyniki porównania rocznego wskaźnika rzutów SM u pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do grupy przerywającej terapię (dane ciągłe).....	135

Tabela 93.	Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby raportowanego w badaniu STRATA MS (dane ciągłe)	136
Tabela 94.	Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby MS w podgrupach w zależności od aktywności choroby w badaniu STRATA (dane ciągłe)	136
Tabela 95.	Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do prawdopodobieństwa braku rzutu choroby na podstawie badania TOP	136
Tabela 96.	Definicje stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS oceniane w badaniach obserwacyjnych dla NAT	137
Tabela 97.	Wyniki analizy klinicznej dla NAT w odniesieniu niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne)	138
Tabela 98.	Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS raportowane w badaniu STRATA MS	138
Tabela 99.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS u pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do grupy przerywającej terapię (dane dychotomiczne)	139
Tabela 100.	Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS raportowanego w badaniu STRATA MS (dane ciągłe)	139
Tabela 101.	Wyniki skuteczności w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS u pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do grupy przerywającej terapię (dane ciągłe)	139
Tabela 102.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS w zależności od aktywności choroby w badaniu STRATA MS (dane dychotomiczne)	140
Tabela 103.	Wyniki długoterminowej oceny klinicznej NAT w odniesieniu do zmian w obrazie MRI w badaniu STRATA MS (dane dychotomiczne)	140
Tabela 104.	Wyniki długoterminowej oceny klinicznej NAT w odniesieniu do utraty z badania (dane dychotomiczne)	141
Tabela 105.	Wyniki analizy klinicznej dla NAT w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem (dane dychotomiczne)	142
Tabela 106.	Wyniki analizy klinicznej dla NAT w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych występujących u ≥ 5 pacjentów (dane dychotomiczne)	142
Tabela 107.	Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby raportowanego w badaniu LONGTERMS (dane ciągłe)	143
Tabela 108.	Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów choroby na podstawie badania LONGTERMS (dane dychotomiczne)	144
Tabela 109.	Definicja utrwalonej progresji niesprawności w badaniu LONGTERMS	144
Tabela 110.	Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do zmiany w skali EDSS na podstawie badania LONGTERMS (dane ciągłe)	144
Tabela 111.	Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do odsetka pacjentów bez utrwalonej progresji niesprawności wg EDSS na podstawie badania LONGTERMS (dane dychotomiczne)	145
Tabela 112.	Wyniki w odniesieniu do stosunku częstości występowania działań niepożądanych raportowanych w badaniu LONGTERMS i w badaniach głównych dla FNG	145
Tabela 113.	Wyniki w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych raportowanych w badaniu LONGTERMS	146
Tabela 114.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania NAT vs FNG	147
Tabela 115.	Wcześniejsze stosowanie terapii immunosupresyjnej wśród pacjentów z SM stosujących natalizumab (na podstawie danych postmarketingowych oraz danych z badań obserwacyjnych) [203]	154
Tabela 116.	Ryzyko rozwinęcia PML u nieleczonych wcześniej immunosupresyjnie pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV, ze względu na czas leczenia natalizumabem [246]	158
Tabela 117.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych	173