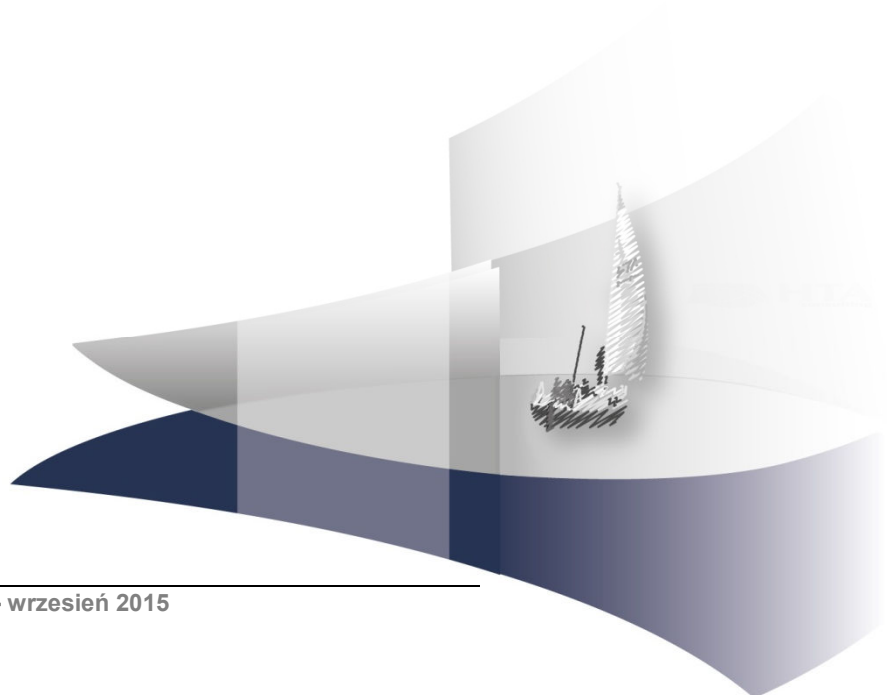


ANEKS

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

Wersja 1.0



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
1. WYNIKI PRZESZUKANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ	11
2. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	20
2.1. Populacja pacjentów z RRSM i JCV (+)	20
2.1.1. Charakterystyka badań dla porównania NAT vs PLC	20
2.1.2. Charakterystyka badań dla porównania IFNB vs PLC	23
2.1.3. Charakterystyka badań dla porównania GA vs PLC	27
2.1.4. Charakterystyka badań dla porównania IFNB vs GA	30
2.1.5. Charakterystyka badań dla porównania FNG vs PLC	35
2.1.6. Charakterystyka badań dla porównania FNG vs IFNB	38
2.2. Populacja pacjentów z RRSM leczonych >5 lat	40
2.2.1. Charakterystyka badań dla NAT	40
2.2.2. Charakterystyka badań dla FNG	43
3. CHARAKTERYSTYKA I WYNIKI BADANIA GLANCE	46
4. WYNIKI PORÓWNIANIA NAT vs PLC	48
4.1. AFFIRM	48
4.1.1. Skuteczność	48
4.1.2. Bezpieczeństwo	54
4.2. SENTINEL	57
4.2.1. Skuteczność	57
4.2.2. Bezpieczeństwo	61
5. WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH DLA KOMPparatorÓW	64
5.1. Wyniki porównania IFNB vs PLC	64
5.1.1. Rzuty choroby	64
5.1.2. Przebieg choroby wg EDSS	65
5.1.3. Zmiany w obrazie MRI	67
5.1.4. Jakość życia	67
5.1.5. Utrata z badania	68
5.1.6. Zgony	69
5.1.7. Bezpieczeństwo	69

5.2.	Wyniki porównania GA vs PLC	72
5.2.1.	Rzuty choroby	72
5.2.2.	Przebieg choroby wg EDSS	73
5.2.3.	Zmiany w obrazie MRI	76
5.2.4.	Jakość życia	76
5.2.5.	Utrata z badania	76
5.2.6.	Bezpieczeństwo	76
5.3.	Wyniki porównania IFNB vs GA	81
5.3.1.	Rzuty choroby	81
5.3.2.	Przebieg choroby wg EDSS	83
5.3.3.	Zmiany w obrazie MRI	85
5.3.4.	Jakość życia	88
5.3.5.	Utrata z badania	88
5.3.6.	Bezpieczeństwo	88
5.4.	Wyniki porównania FNG vs PLC	96
5.4.1.	Rzuty choroby	96
5.4.2.	Przebieg choroby wg EDSS	102
5.4.3.	Zmiany w obrazie MRI	106
5.4.4.	Jakość życia	109
5.4.5.	Utrata z badania	109
5.4.6.	Zgony	109
5.4.7.	Bezpieczeństwo	110
5.5.	Wyniki porównania FNG vs IFNB	119
5.5.1.	Choroba nieaktywna	119
5.5.2.	Rzuty choroby	120
5.5.3.	Przebieg choroby wg EDSS	121
5.5.4.	Zmiany w obrazie MRI	122
5.5.5.	Jakość życia	123
	Utrata z badania	123
5.5.6.	Zgony	124
5.5.7.	Bezpieczeństwo	124
6.	WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH - METAANALIZY	128
6.1.	Wyniki porównania IFNB vs PLC	128
6.2.	Wyniki porównania GA vs PLC	134
6.3.	Wyniki porównania FNG vs PLC	137
6.4.	Wyniki porównania IFNB vs GA	150

7. ALGORYTMY ZASTOSOWANE W MTC	159
7.1. Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych	159
7.2. Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych	160
8. WYNIKI MTC	162
9. FORMULARZ ROZPOCZĘCIA LECZENIA PRODUKTEM TYSABRI.....	165
10. FORMULARZ KONTYNUACJI LECZENIA PRODUKTEM TYSABRI	168
11. KARTA OSTRZEGAWCZA PACJENTA [109]	171
12. SKRÓCONA CHARAKTERYSTYKA SKAL I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	172
13. FORMULARZE OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	174
14. FORMULARZE DLA EKSTRAHOWANYCH DANYCH	175
15. BADANIA KLINICZNE W TOKU	176
16. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	177
17. BIBLIOGRAFIA	188
18. SPIS TABEL	208

INDEKS SKRÓTÓW

AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (<i>American Academy of Neurology</i>)
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy (<i>Adrenocorticotropic Hormone</i>)
ADEM	Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (<i>Acute Disseminated Encephalomyelitis</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
bd	Brak danych
BG-12	Fumaran dimetylu
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CIS	Klinicznie izolowany zespół (<i>Clinically Isolated Syndrome</i>)
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>)
EOD	Co drugi dzień (<i>Every Other Day</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz Oceny Jakości Życia (<i>Euro Quality of Life Scale</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>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IFNB	Interferon beta
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (<i>Interquartile Range</i>)
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>)
LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
mFIS	Zmodyfikowana Skala Wpływu Zmęczenia

	(Modified Fatigue Impact Scale)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MSFC	Skala oceny stanu funkcjonalnego w stwardnieniu rozsianym (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
MTC	Metaanaliza sieciowa (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MTX	Metotreksat (<i>Methotrexate</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
Nb	Liczebność grupy badanej
Nk	Liczebność grupy kontrolnej
NAT	Natalizumab
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (<i>National Institute of Health</i>)
NINDS	Narodowy Instytut Chorób Neurologicznych i Udarów (<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</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>)

NRS/SNRS	Skala określająca deficyt neurologiczny pacjentów z SM (Scripps Neurological Rating Scale)
NS	Wynik nieistotny statystycznie (<i>Statistically insignificant</i>)
NYHAC	Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (<i>New York Heart Association Classification</i>)
OD	Raz dziennie (<i>Once daily</i>)
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
OW	Raz na tydzień (<i>Once a week</i>)
p	Wartość p
PK	Punkt końcowy
PLC	Placebo
PML	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PPSM	Postać pierwotnie postępująca SM (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PRIMUS	<i>Kwestionariusz oceniający stan zdrowia raportowany przez chorego</i> (<i>Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis</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>)
RRSM	Postać rzutowo-remisyjna SM (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)

SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
Ser	Seryna
SIP	Profil Wpływu Choroby (<i>Sickness Impact Profile</i>)
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>)
TH	Test heterogeniczności
TIW	Trzy razy na tydzień (<i>Three times a week</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper Limit of Normal</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)

1. WYNIKI PRZESZUKANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ

Tabela 1.
Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	ADEM	2521
#2	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	45600
#3	MS	246922
#4	demyelinating disease*	14056
#5	myelo optic neuropathy	3
#6	neuromyelitis optica	2170
#7	optic neuritis	7870
#8	Acute Disseminated	8725
#9	Encephalomyelitis	26214
#10	"Acute Disseminated Encephalomyelitis"	2082
#11	transverse myelitis	3078
#12	SPMS	769
#13	RRMS	1826
#14	multiple sclerosis	65099
#15	disseminated sclerosis	65308
#16	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)	325531
#17	anti VLA4	506
#18	anti-VLA4	29
#19	anti VLA 4	835
#20	anti-VLA 4	213
#21	antegren	1544
#22	tysabri	1550
#23	natalizumab	1539
#24	natalizumab [Supplementary Concept]	923
#25	(#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)	2402
#26	"interferon beta-1b "[Substance Name]	882
#27	"interferon beta 1a "[Substance Name]	1274
#28	IFN-beta ser	1092
#29	serine(17) interferon beta	42
#30	interferon beta, serine(17)-	42

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#31	Ser(17) IFN-beta	19
#32	beta-IFN-1b	1084
#33	beta-IFN-1a	2
#34	beta-IFN	1401
#35	interferon beta, Ser(17)-	21
#36	interferon beta-1b, (2S-(2R*,5R*))-isomer	0
#37	interferon beta-1b (recombinant)	278
#38	interferon beta-1a	1589
#39	interferon-beta*	9612
#40	"Interferon-beta"[Mesh]	7459
#41	Interferon beta	27355
#42	beta-Interferon	27355
#43	Interferon, beta	27355
#44	beta Interferon	27355
#45	Interferon, Fibroblast	11752
#46	Fibroblast Interferon	11752
#47	beta-1 Interferon	9578
#48	beta 1 Interferon	9578
#49	Interferon, beta-1	9564
#50	Interferon, beta 1	9564
#51	Interferon-beta1	10923
#52	Interferon beta1	10923
#53	Betaferon	1131
#54	Beta-Seron	1082
#55	Betaseron	1128
#56	Rebif	1652
#57	Avonex	1666
#58	Fiblaferon	9566
#59	Extavia	1089
#60	(#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59)	29574
#61	fingolimod	1535
#62	FTY-720	1554
#63	FTY720	1772
#64	FTY 720	1554
#65	2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride	11

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#66	"fingolimod" [Supplementary Concept]	1181
#67	gilenya	1546
#68	(#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67)	1796
#69	glatiramer	1192
#70	"glatiramer acetate"	1160
#71	copolymer-1	1089
#72	TV 5010	1089
#73	TV5010	1089
#74	TV-5010	1089
#75	"copolymer 1" [Supplementary Concept]	1005
#76	Copaxone	1142
#77	(#69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76)	1604
#78	(((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))))	1111409
#79	(#25 OR #60 OR #68 OR #77)	33923
#80	(#16 AND #79)	6648
#81	(((((("2012/05/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2012/05/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])))))	3145005
#82	(#16 AND #25)	1278
#83	(#78 AND #80)	1166
#84	(#81 AND #83)	247
#85	(#82 OR #84)	1474
Data przeszukania: 28 kwiecień 2015 r.		

Tabela 2.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	ADEM	29
#2	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1877
#3	MS	21277
#4	demyelinating disease*	316
#5	neuromyelitis optica	54
#6	optic neuritis	259
#7	Acute Disseminated	342
#8	Encephalomyelitis	145
#9	"Acute Disseminated Encephalomyelitis"	42

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#10	transverse myelitis	57
#11	SPMS	102
#12	RRMS	370
#13	multiple sclerosis	4475
#14	disseminated sclerosis	68
#15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	22697
#16	anti VLA4	3
#17	anti-VLA4	1
#18	anti VLA 4	6
#19	anti-VLA 4	1
#20	antegren	12
#21	tysabri	17
#22	natalizumab	166
#23	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	175
#24	"interferon beta 1a"	399
#25	"interferon beta 1b"	201
#26	IFN-beta ser	7
#27	"serine(17) interferon beta"	0
#28	"interferon beta, serine(17)-"	0
#29	beta-IFN-1b	1
#30	beta-IFN-1a	0
#31	beta-IFN	89
#32	"interferon beta, Ser(17)-"	0
#33	interferon beta-1b (recombinant)	23
#34	interferon beta-1a	430
#35	interferon-beta*	1049
#36	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees	524
#37	Interferon beta	1468
#38	beta-Interferon	215
#39	"Interferon, beta"	1030
#40	"beta Interferon"	215
#41	"Interferon, Fibroblast"	0
#42	Fibroblast Interferon	66
#43	beta-1 Interferon	38
#44	"beta 1 Interferon"	4
#45	"Interferon, beta-1"	20

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#46	"Interferon, beta 1"	20
#47	Interferon-beta1	4
#48	Interferon beta1	35
#49	Betaferon	48
#50	Beta-Seron	3
#51	Betaseron	62
#52	Rebif	113
#53	Avonex	110
#54	Fiblaferon	2
#55	Extavia	4
#56	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55	1581
#57	fingolimod	147
#58	FTY-720	3
#59	FTY720	87
#60	FTY 720	3
#61	"2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride"	2
#62	gilenya	10
#63	#57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62	193
#64	glatiramer	265
#65	"glatiramer acetate"	229
#66	copolymer-1	40
#67	TV 5010	0
#68	TV5010	0
#69	TV-5010	0
#70	Copaxone	60
#71	#64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70	296
#72	#23 or #56 or #63 or #71	1974
#73	(#15 and #72) in Trials	1118
#74	#73 from 2012	144
#75	#15 and #23	148
#76	#74 or #75	259
Data przeszukania: 28 kwiecień 2015 r.		

Tabela 3.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	adem AND [embase]/lim	2,706
#2	multiple AND 'sclerosis'/exp AND [embase]/lim	1,667
#3	'ms'/exp AND [embase]/lim	75,469
#4	demyelinating AND disease* AND [embase]/lim	19,393
#5	myeloptic AND 'neuropathy'/exp AND [embase]/lim	4,428
#6	neuromyelitis AND optica AND [embase]/lim	3,588
#7	optic AND 'neuritis'/exp AND [embase]/lim	4,687
#8	acute AND disseminated AND [embase]/lim	10,624
#9	'encephalomyelitis'/exp AND [embase]/lim	3,911
#10	acute AND disseminated AND 'encephalomyelitis'/exp AND [embase]/lim	672
#11	transverse AND 'myelitis'/exp AND [embase]/lim	1,959
#12	spms AND [embase]/lim	1,492
#13	rrms AND [embase]/lim	4,213
#14	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	75,469
#15	disseminated AND 'sclerosis'/exp AND [embase]/lim	87
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	106,280
#17	anti AND vla4 AND [embase]/lim	73
#18	'anti vla4' AND [embase]/lim	43
#19	anti AND vla AND 4 AND [embase]/lim	812
#20	'anti vla' AND [embase]/lim	262
#21	'antegren'/exp AND [embase]/lim	5,786
#22	'tysabri'/exp AND [embase]/lim	5,786
#23	'natalizumab'/exp AND [embase]/lim	5,786
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	6,587
#25	'interferon'/exp AND 'beta 1b' AND [embase]/lim	624
#26	'interferon'/exp AND beta AND 1a AND [embase]/lim	1,789
#27	'interferon beta-1b'/exp AND [embase]/lim	3,965
#28	'interferon beta-1a'/exp AND [embase]/lim	5,352
#29	'ifn-beta ser' AND [embase]/lim	6
#30	'serine(17) interferon beta' AND [embase]/lim	0
#31	'interferon beta, serine(17)-' AND [embase]/lim	0
#32	'ser(17) ifn-beta' AND [embase]/lim	0
#33	'beta ifn 1b' AND [embase]/lim	1
#34	'beta ifn 1a' AND [embase]/lim	3
#35	'beta ifn' AND [embase]/lim	822

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#36	'interferon beta, ser(17)-' AND [embase]/lim	0
#37	'interferon'/exp AND 'beta 1b' AND recombinant AND [embase]/lim	55
#38	'interferon beta-1b (recombinant)' AND [embase]/lim	0
#39	'interferon'/exp AND 'beta 1a' AND [embase]/lim	1,056
#40	'interferon-beta'/exp AND [embase]/lim	17,208
#41	'interferon'/exp AND beta AND [embase]/lim	49,795
#42	'beta interferon'/exp AND [embase]/lim	17,208
#43	interferon, AND beta AND [embase]/lim	40,503
#44	beta AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	49,795
#45	interferon, AND 'f broblast'/exp AND [embase]/lim	3,746
#46	'fibroblast'/exp AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	6,117
#47	'beta 1' AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	686
#48	beta AND 1 AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	49,618
#49	interferon, AND 'beta 1' AND [embase]/lim	445
#50	interferon, AND beta AND 1 AND [embase]/lim	40,322
#51	'interferon beta1'/exp AND [embase]/lim	594
#52	'interferon'/exp AND beta1 AND [embase]/lim	5,739
#53	'betaferon'/exp AND [embase]/lim	3,965
#54	'beta seron' AND [embase]/lim	1
#55	'betaseron'/exp AND [embase]/lim	3,965
#56	'rebif'/exp AND [embase]/lim	5,352
#57	'avonex'/exp AND [embase]/lim	5,352
#58	'f blaferon'/exp AND [embase]/lim	17,208
#59	'extavia'/exp AND [embase]/lim	3,965
#60	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	62,298
#61	'fingolimod'/exp AND [embase]/lim	4,482
#62	'fty 720'/exp AND [embase]/lim	4,482
#63	'fty720'/exp AND [embase]/lim	4,482
#64	fty AND 720 AND [embase]/lim	1,813
#65	'2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride'/exp AND [embase]/lim	4,482
#66	'gilenya'/exp AND [embase]/lim	4,482
#67	#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66	4,504
#68	'glatiramer'/exp AND [embase]/lim	5,460
#69	'glatiramer acetate'/exp AND [embase]/lim	5,460
#70	'copolymer 1'/exp AND [embase]/lim	5,460

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#71	tv AND 5010 AND [embase]/lim	9
#72	tv5010 AND [embase]/lim	0
#73	'tv 5010' AND [embase]/lim	9
#74	'copaxone'/exp AND [embase]/lim	5,460
#75	#68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74	5,462
#76	'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND blind) OR (double AND blind) OR (triple AND blind) OR placebo OR 'placebo controlled' OR blinding OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*))	1,507,046
#77	#24 OR #60 OR #67 OR #75	71,343
#78	#16 AND #77	14,909
#79	#76 AND #78	3,560
#80	#79 AND [embase]/lim AND [1-5-2012]/sd	1,247
#81	#16 AND #24	4,416
#82	#80 OR #81	5,291
#83	'animals'/exp AND [embase]/lim	13,956,094
#84	'humans'/exp AND [embase]/lim	10,793,421
#85	#83 NOT (#83 AND #84)	3,162,673
#86	#82 NOT #85	5,250
Data przeszukania: 28 kwiecień 2015 r.		

Tabela 4.

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

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
European Multiple Sclerosis Platform (EMSP) http://www.emsp.org/	natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	natalizumab: 4 (0) fingolimod: 8 (0) interferon: 10 (0) glatiramer: 6 (0)
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) http://www.ectrims.eu/	Natalizumab and RRMS, fingolimod and RRMS, interferon and RRMS, glatiramer and RRMS	natalizumab 135 (4) fingolimod 134 (2) interferon 265 (0) glatiramer 164 (0)
European Federation of Neurological Societies (EFNS) http://www.eaneurology.org/	natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	natalizumab: 2 (0) fingolimod: 0 interferon: 2 (0) glatiramer: 0
National Multiple Sclerosis Society (NMSS) http://www.nationalmssociety.org/	natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	natalizumab: 139 (0) fingolimod: 141 (0) interferon: 188 (0) glatiramer: 140 (0)

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
American Academy of Neurology (AAN) https://www.aan.com/	natalizumab, fingolimod, interferon, glatiramer	natalizumab: 23 (0) fingolimod: 11 (0) interferon: 19 (0) glatiramer: 5 (0)
Data przeszukania: 12 maja 2015		

Tabela 5.
Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania 20.05.2015 r.)

Producent	Lek	Strona internetowa	Wynik
Strony internetowe producentów leków			
Biogen Idec	<i>Tysabri</i>	http://clinicalresearch.biogen.com/	18 (0)
	<i>Avonex</i>		8 (0)
Merck	<i>Rebif</i>	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej	x
Bayer	<i>Betaferon</i>	http://pharma.bayer.com/en/research-and-development/clinical-trials/trial-finder/index.php	5 (0)
Sanofi	<i>Copaxone</i>	http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results.aspx#para_11	0
Novartis	<i>Gilenya, Extavia</i>	http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp	22 (0)

2. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Populacja pacjentów z RRSM i JCV (+)

2.1.1. Charakterystyka badań dla porównania NAT vs PLC

Tabela 6.
Charakterystyka badania AFFIRM

AFFIRM [1–23]		
Randomizowana, wielośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania NAT vs PLC w terapii RRSM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 18–50 lat Zdiagnozowane RRSM wg kryteriów McDonald Wynik w skali EDSS 0–5 Zmiany w badaniu MRI odpowiadające obrazowi SM ≥1 rzut choroby w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania 	<ol style="list-style-type: none"> Postacie SM: PPSM, SPSM, PRSM Rzut w okresie 50 dni przed włączeniem do badania Terapia cyklofosfamidem lub MTX w ciągu roku przed badaniem Terapia IFNB, GA, cyklosporyną, azatiopryną, MTX lub dożylnymi immunoglobulinami w okresie 6 miesięcy przed badaniem Terapia IFNB, GA lub ich kombinacją przez okres dłuższy niż 6 miesięcy 	
Oceniane punkty końcowe		
Po roku:	Po 2 latach:	
<p>I-rzędowy PK: Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby</p> <p>II-rzędowe PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> Zmiany w obrazach MRI Odsetek pacjentów bez rzutów choroby 	<p>I-rzędowy PK: Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥1 pkt z wartości wyjściowej ≥1 pkt lub o ≥1,5 pkt. z wartości wyjściowej 0 pkt)</p> <p>II-rzędowe PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów Zmiany w obrazach MRI Progresja niepełnosprawności mierzona za pomocą MSFC 	
<p>Pozostałe oceniane PK: jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym, bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony), aktywność choroby, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, roczna częstość hospitalizacji</p>		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	NAT	PLC
Liczba pacjentów	627	315
Wiek w latach: średnia (SD)	35,6 (8,5)	36,7 (7,8)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	28	33
Czas trwania choroby: mediana [zakres]	5,0 [0–34]	6,0 [0–33]
Liczba rzutów w ostatnim roku: średnia (SD)	1,53 (0,91)	1,50 (0,77)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,3 (1,2)	2,3 (1,2)
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	2,2 (4,7)	2,0 (4,8)

AFFIRM [1–23]	
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	153/294 (52%) ^a
Interwencja i komparator	
Schemat badania	NAT 300 mg vs PLC Schemat 2:1, układ równoległy
Interwencje	NAT w dawce 300 mg podawanej w infuzjach dożylnych raz na 4 tyg., PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję
Kointerwencje	Metyloprednizolon w przypadku rzutu (1000 mg/dz. przez 3 do 5 dni)
Okres interwencji	Do 116 tyg.
Okres obserwacji	120 tyg. (2 lata)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja komputerowa metodą blokową z interaktywnym systemem głosowym; stratyfikacja: ośrodek badawczy
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Potrójne, prawidłowe
Utrata z badania (%)	NAT: 52/627 (8,3%); PLC: 31/315 (9,8%); przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals

a) W odniesieniu do pacjentów, u których wykonano test na obecność przeciwciał anti-JCV w *baseline*.

Tabela 7.
Charakterystyka badania SENTINEL

SENTINEL [16, 17, 19, 21–25]	
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w terapii RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–55 lat 2. Zdiagnozowane RRSM wg kryteriów McDonalda 3. Wynik w skali EDSS 0–5 4. Zmiany w obrazie MRI odpowiadające zmianom SM 5. Terapia IFNB 1a ≥ 12 mies. przed włączeniem do badania 6. ≥ 1 rzut SM w okresie 12 mies. poprzedzających badanie 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne typy SM: PPSM, SPSM lub PRSM 2. Rzut w okresie 50 dni przed randomizacją 3. Leczenie inną niż IFNB 1a terapią modyfikującą przebieg choroby w okresie 12 miesięcy przed randomizacją
Oceniane punkty końcowe	
Po roku:	Po 2 latach:

SENTINEL [16, 17, 19, 21–25]

I-rzędowy PK:
Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby

- II-rzędowe PK:**
1. Zmiany w obrazie MRI
 2. Odsetek pacjentów bez rzutów choroby

I-rzędowy PK:
Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥ 1 pkt z wartości wyjściowej ≥ 1 pkt lub o $\geq 1,5$ pkt. z wartości wyjściowej 0 pkt)

- II-rzędowe PK:**
1. Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów
 2. Zmiany w obrazie MRI
 3. Progresja niepełnosprawności mierzona za pomocą MSFC

Pozostałe oceniane PK: jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym, bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony), poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, roczna częstość hospitalizacji

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

SENTINEL [16, 17, 19, 21–25]	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals

2.1.2. Charakterystyka badań dla porównania IFNB vs PLC

Tabela 8.
Charakterystyka badania IFNB MS

IFNB MS [26–31]		
Próba kliniczna dla porównania IFNB vs PLC w terapii RRSM zaprojektowana jako dwa identyczne badania randomizowane		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–50 lat 2. RRSM ≥ 1 rok 3. Wynik w skali EDSS 0–5,5 4. ≥ 2 ostre rzuty choroby w okresie 2 lat przed włączeniem do badania 5. Stabilność kliniczna ≥ 30 dni przed włączeniem do badania 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsze leczenie azatiopryną lub innymi LMPCh 2. Leczenie hormonem adrenokortykosteroidowym (ACTH) lub prednizonem w okresie ≥ 30 dni 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowe PK: <ol style="list-style-type: none"> 1. Częstość występowania rzutów choroby w ciągu roku 2. Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby 		II-rzędowe PK: <ol style="list-style-type: none"> 1. Rzuty SM 2. Zmiana w skalach EDSS i NRS w porównaniu w wartościach wyjściowych 3. Zmiany w obrazach MRI
Pozostałe oceniane PK: utrata z badania, bezpieczeństwo (działania niepożądane)		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IFNB ^a	PLC
Liczba pacjentów	124	123
Wiek w latach: średnia (SD)	35,2 (6,68)	36,0 (6,65)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	31	28
Czas trwania choroby: średnia (SD)	4,7 (4,45)	3,9 (3,33)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat: średnia (SD)	3,4 (2,27)	3,6 (1,11)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	3,0 (1,11)	2,8 (1,11)
Wcześniejsza LMPCh (% pacjentów)	0	0
Ilość zmian wzmocnionych Gd	bd	bd
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	IFNB (1,6 MIU vs 8 MIU) ^a vs PLC Schemat 1:1:1, układ równoległy	
Interwencje	IFNB -1b w dawce 8 MIU (Betaseron®) podskórną raz na 2 dni, PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję	
Kointerwencje	Brak	

IFNB MS [26–31]	
Okres interwencji	3–5 lat ^b
Okres obserwacji	5 lat
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu alokacji	Brak opisu
Zaślepienie	Potrójne: metoda prawidłowa
Utrata z badania (%)	Utrata po 2 latach: IFNB 8 MIU : 24/124 (19,4%) vs PLC : 23/123 (18,7%); przyczyny utraty opisane niejasno
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	bd

a) W badaniu oceniano dwie dawki IFNB, w analizie I charakterystyce uwzględniono wyłącznie dawkę zarejestrowaną.

b) Pacjenci wcześniej zrekrutowano otrzymywali oceniane interwencje przez dłuższy okres.

Tabela 9.
Charakterystyka badania MSCRG

MSCRG [32–39]		
Randomizowana próba kliniczna fazy III dla porównania IFNB vs PLC w terapii RRSM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–55 lat 2. RRSM ≥ 1 rok 3. Wynik w skali EDSS 1–3,5 4. ≥ 2 udokumentowane rzuty SM w okresie ostatnich 3 lat, 5. Brak rzutu ≤ 2 mies. przed włączeniem do badania 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przewlekłe PPSM lub inne niż SM upośledzenia neurologiczne 2. Terapia interferonami, lekami immunosupresyjnymi, hormonem adrenokortykotropowym lub kortykosteroidami ≤ 2 mies. przed włączeniem do badania 3. Ciąża, karmienie lub laktacja lub brak zgody na stosowanie antykoncepcji 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: <ol style="list-style-type: none"> 1. Czas do wystąpienia utrwalonej progresji choroby (wzrost wyniku EDSS o ≥ 1 pkt utrzymujący się ≥ 6 mies.) 	II-rzędowe PK: <ol style="list-style-type: none"> 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującego się postępu niepełnosprawności 2. Liczba rzutów choroby 3. Zmiany w obrazie MRI 	
Pozostałe oceniane PK: jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w II-rzędowym punkcie końcowym, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, bezpieczeństwo (działania niepożądane, zgony)		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IFNB	PLC
Liczba pacjentów	158	143
Wiek w latach: średnia (SD)	36,7 (7,2)	36,9 (7,7)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	25	28
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	6,6 (5,8)	6,4 (5,9)

MSCRG [32–39]		
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku: średnia (SD)	1,2 (0,6)	1,2 (0,6)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,4 (0,8)	2,3 (0,8)
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD) ^a	3,2 (7,4)	2,3 (4,3)
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	IFNB vs PLC Schemat 1:1, układ równoległy	
Interwencje	IFNB-1a (Avonex®) w dawce 30 µg domięśniowo raz w tyg. lub PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję	
Kointerwencje	Acetaminofen 650 mg 24 h przed i po iniekcji IFNB-1a, antycholinergiki, antydepresanty, spazmolityki. W przypadku rzutu hormon adrenokortykotropowy i.m. (80 jedn./dz. przez 10 dni) lub metyloprednizolon i.v. (1000 mg/dz. przez 4 dni), a następnie doustnie prednizolon	
Okres interwencji	do 104 tyg.	
Okres obserwacji	do 156 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja z wykorzystaniem metody <i>Efron's biased-coin</i>	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie	Potrójne: nie opisano metody	
Utrata z badania (%)	5/301 (1,7%); Brak prawidłowego opisu przyczyn utraty z badania	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	ITT (wszyscy pacjenci niezależnie do długości okresu interwencji) oraz mITT w odniesieniu do pacjentów obserwowanych przez pełne 104 tyg.	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	NIH i NINDS (grant RO1-26321), Biogen Inc.	

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

Tabela 10.
Charakterystyka badania PRISMS

PRISMS [40–49]	
Randomizowana próba kliniczna fazy III przeprowadzona w celu oceny działania interferonu beta-1a	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek >18 r.ż 2. RRSM trwające ≥1 rok 3. Wynik w skali EDSS 0–5 4. ≥2 rzuty SM w okresie ostatnich 2 lat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia interferonami, napromienianiem limfatycznym, cyklofosfamidem, innymi lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi w ostatnich 12 miesiącach

PRISMS [40–49]			
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK:		II-rzędowe PK:	
1. Liczba rzutów choroby w trakcie trwania badania		1. Czas do wystąpienia I i II rzutu	
		2. Postęp niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥ 1 pkt utrzymujący się ≥ 3 mies.) Skala niewydolności ruchowej (<i>ambulation index</i>)	
		3. Zapotrzebowanie na terapię steroidową i hospitalizację	
		4. Aktywność choroby w obrazach MRI	
		5. Działania niepożądane	
Pozostałe oceniane PK: rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym; poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, bezpieczeństwo (działania niepożądane, zgony)			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	IFNB (22 μ g)	IFNB (44 μ g)	PLC
Liczba pacjentów	189	184	187
Wiek w latach: mediana (IQR)	34,8 (29,3–39,8)	35,6 (28,4–41)	34,6 (28,8–40,4)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	33	34	25
Czas trwania choroby w latach: mediana (IQR)	5,4 (3,0–11,2)	6,4 (2,9–10,3)	4,3 (2,4–8,4)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat: średnia (SD)	3,0 (1,1)	3,0 (1,1)	3,0 (1,3)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,5 (1,2)	2,5 (1,3)	2,4 (1,2)
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0	0
Ilość zmian wzmacnionych Gd	bd	bd	bd
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd	bd
Interwencja i komparator			
Schemat badania	IFNB (22 μ g vs 44 μ g) vs PLC Schemat 1:1:1, układ równoległy		
Interwencje	IFNB-1a (Rebif®) w dawkach 22 μ g lub 44 μ g s.c. 3 razy w tyg. lub PLC w schemacie imitującym oceniane interwencje		
Kointerwencje	Metyloprednizolon dożylnie 1g przez 3 kolejne dni w rzucie SM, paracetamol profilaktycznie w leczeniu objawów grypopodobnych		
Okres interwencji	2 lata		
Okres obserwacji	2 lata		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą permutowanych bloków, stratyfikacja: ośrodek		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Potrójne: nie opisano metody		
Utrata z badania (%)	IFNB 22 μ g: 12/189 (6%); 44 μ g: 5/184 (3%) vs PLC: 10/187 (5%); przyczyny utraty opisane prawidłowo		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Metoda analizy wyników	ITT		

PRISMS [40–49]	
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Ares Serono International SA

2.1.3. Charakterystyka badań dla porównania GA vs PLC

Tabela 11.
Charakterystyka badania Bornstein 1987

Bornstein 1987 [50, 51]		
Randomizowana, jednoośrodkowa pilotażowa próba kliniczna fazy III dla porównania GA z PLC w terapii RRSM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 20–35 lat 2. SM o przebiegu remisyjno-rzutowym 3. ≥ 2 udokumentowane rzuty w ciągu 24 miesięcy poprzedzających badanie 4. Wynik < 6 pkt w skali Kurtzkiego (EDSS) 5. Stabilny stan emocjonalny w opinii psychologa 6. Brak wcześniejszej terapii immunosupresyjnej 	x	
Oceniane punkty końcowe		
	Pozostałe PK:	
I-rzędowy PK: <ol style="list-style-type: none"> 1. Liczba pacjentów wolnych od rzutów 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Częstość rzutów 2. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I rz. pkt końcowym 3. Progresa niepełnosprawności wg EDSS (utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS) 4. Poprawa przebiegu choroby wg EDSS 5. Działania niepożądane 	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GA	PLC
Liczba pacjentów	25	25
Wiek w latach: średnia	30,0	31,0
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	44	40
Czas trwania choroby w latach: średnia	4,9	6,1
Liczba rzutów choroby w ciągu 2 lat (częstość)	3,8	3,9
Wynik w skali EDSS (% pacjentów)	0–2	44
	3–4	20
	5–6	28
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów) ^a	0	0
Ilość zmian wzmocnionych Gd	bd	bd
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd

Bornstein 1987 [50, 51]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	GA vs PLC Schemat 1:1, układ równoległy
Interwencje	GA: podawany podskórnie w dawce 20 mg raz na dobę PLC: w schemacie imitującym ocenianą interwencję
Kointerwencje	Sterydy w momencie wystąpienia rzutu SM
Okres interwencji	24 mies.
Okres obserwacji	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą minimalizacji
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaslepienie	Podwójne; nie opisano metody, przy czym przydział do grup znany był asystentowi, który był odpowiedzialny za przygotowanie, oznakowanie i dystrybucję leku
Utrata z badania (%)	GA + PLC: 7 (14%); nie opisano przyczyn utraty, brak dokładnego podziału na grupy
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były dane (MITT) ^b
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Wielka Brytania)
Sponsor badania	Badanie dofinansowane z grantu (NS-II9020) <i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i> oraz z grantu (GCRC RR-50) <i>National Institutes of Health</i>

a) W momencie przeprowadzania badania IFNB były niedostępne na rynku, inne terapie LMPCh stanowiły kryterium wykluczenia z badania.
b) Do analizy nie włączono wyników 2 pacjentów z grupy PLC, u których stwierdzono ciężkie zaburzenia psychiczne.

Tabela 12.
Charakterystyka badania Johnson 1995

Johnson 1995 [52–54]	
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania GA z PLC w terapii RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: 18–45 lat	1. Wcześniejsze stosowanie GA
2. SM wg kryteriów McDonald'a, o przebiegu remisyjno-rzutowym	2. Wcześniejsza terapia immunosupresyjna (azatiopryną, cyklofosfamidem lub cyklosporyną)
3. ≥ 2 rzuty w poprzednich 2 latach	3. Przebyta iradiacja węzłów chłonnych
4. Pierwszy rzut choroby co najmniej rok przed randomizacją	4. Cięża lub karmienie piersią
5. Stan stabilny neurologicznie	5. Cukrzyca typu 2
6. Brak terapii kortykosteroidami ≥ 30 dni przed rekrutacją	6. Nosicielstwo HIV lub HTLV-I
7. Wynik 0–5 pkt w skali EDSS	7. Objawy boreliozy
	8. Konieczność stosowania kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych podczas badania

Johnson 1995 [52–54]		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: 1. Częstość rzutów choroby	Pozostałe PK: 1. Czas do pierwszego rzutu 2. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym 3. Progresa niepełnosprawności wg EDSS (utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS) 4. Zmiana wyniku EDSS 5. Zmiana wyniku w skali wydolności ruchowej 6. Zmiany w obrazie MRI 7. Działania niepożądane 8. Utrata z badania	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GA	PLC
Liczba pacjentów	125	126
Wiek w latach: średnia (SD)	34,6 (6,0)	34,3 (6,5)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	29,6	23,8
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	7,3 (4,9)	6,6 (5,1)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat: średnia (SD)	2,9 (1,3)	2,9 (1,1)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,8 (1,2)	2,4 (1,3)
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów) ^a	0	0
Ilość zmian wzmocnionych Gd	bd	bd
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	GA (Copaxone) vs PLC Schemat 1:1, układ równoległy	
Interwencje	GA podawany podskórnie w dawce 20 mg s.c. OD	
Kointerwencje	Sterydy w momencie wystąpienia rzutu SM	
Okres interwencji	24 miesiące	
Okres obserwacji		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna; brak opisu metody	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Podwójne; brak opisu metody	
Utrata z badania	GA: 19 (15%); PLC: 17 (14%); brak jasnego opisu przyczyn utraty	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	ITT; do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	

Johnson 1995 [52–54]**Sponsor badania**

Teva Pharmaceutical Ltd.

a) W momencie rozpoczęcia badania IFNB były niedostępne na rynku, stosowanie innych terapii LMPCh stanowiło kryterium wykluczenia z badania.

2.1.4. Charakterystyka badań dla porównania IFNB vs GA

Tabela 13.
Charakterystyka badania BEYOND

BEYOND [55–58]		
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania IFNB-1b z GA w terapii RRSM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–55 lat 2. Brak wcześniejszej terapii w leczeniu SM 3. SM wg kryteriów McDonald, o przebiegu remisyjno-rzutowym 4. ≥ 1 rzut w roku poprzedzającym rekrutację 5. Wynik 0–5 pkt w skali EDSS 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Objawy wskazujące na inną chorobę niż SM lub SM o przebiegu postępującym 2. Stwierdzone w wywiadzie: ciężka depresja, nadużywanie a alkoholu lub leków, próby samobójcze lub myśli samobójcze 3. Choroby współistniejące: choroba serca, poważna, aktywna choroba wątroby lub nerek, dysfunkcje szpiku kostnego, niepoddająca się kontroli epilepsja lub gammaglobinopatia 4. Nietolerancja lub przeciwwskazania do terapii ocenianymi interwencjami 5. Przeciwwskazania do obrazowania MRI 6. Brak możliwości aplikowania leku przez pacjenta lub jego opiekuna 	
Oceniane punkty końcowe		
<p>I-rzędowy PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Częstość rzutów choroby 2. Czas do pierwszego rzutu 3. Liczba pacjentów wolnych od rzutu choroby przez 2 lata 	<p>Pozostałe PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym 2. Zmiana wyniku EDSS 3. Zmiany w obrazie MRI 4. Liczba hospitalizacji z powodu SM 5. Liczba cykli sterydów z powodu SM 6. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane) 7. Utrata z badania 	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IFNB-1b^a	GA
Liczba pacjentów	897	448
Wiek w latach: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	35,8 [28–43]	35,2 [27–43]
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	30	32
Czas trwania choroby w latach: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	5,3 [1–7]	5,1 [1–7]
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	1,6 [1-2]	1,6 [1-2]
Wynik w skali EDSS: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	2,35 [1,5-3]	2,28 [1,5-3]
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia [rozstęp międzykwartyłowy]	2,3 [0-2]	1,8 [0-2]
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd

BEYOND [55–58]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	IFNB-1b (Betaferon) vs GA Schemat 2:2:1 ^a , układ równoległy
Interwencje	IFNB-1b podawany podskórnie w dawce 250µg EOD; GA podawany podskórnie w dawce 20 mg s.c. OD
Kointerwencje	W grupie IFNB: buprofen lub acetaminofen przez pierwsze ≥3 miesiące w celu łagodzenia objawów grypopodobnych
Okres interwencji	24 miesiące
Okres obserwacji	do 3,5 roku
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna metodą blokową z zastosowaniem systemu SAS; stratyfikacja względem regionu
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak^b ; zaślepiena ocena wyników
Utrata z badania	IFNB: 104 (12%); GA: 71 (16%); przyczyny opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-equivalency</i>
Metoda analizy wyników	MITT; do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Bayer HealthCare Pharmaceuticals

a) W badaniu oceniano dwie różne dawki IFNB, do analizy włączono wyniki z ramienia w dawce zarejestrowanej.

b) Zaślepieniu poddano wielkość otrzymywanej dawki IFN, natomiast rodzaj otrzymywanej interwencji (IFN lub GA) nie podlegał zaślepieniu.

Tabela 14.
Charakterystyka badania Calabrese 2012

Calabrese 2012 [59, 60]		
Randomizowana, jednośrodkowa pilotażowa próba kliniczna fazy IV dla porównania IFNB-1a w terapii RISM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–55 lat 2. SM wg McDonalda/Polmana o przebiegu remisyjno-rzutowym 3. Pacjenci wcześniej leczeni oraz nieleczeni w przebiegu choroby 4. Wynik w skali EDSS 0–5,0 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsza terapia immunosupresyjna 2. Przerwanie terapii LMPCh w trakcie ≤3mies. poprzedzających rekrutację 	
Oceniane punkty końcowe		
<p style="text-align: center;">I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Liczba nowych zmian zapalnych w obrębie kory mózgowej 	<p style="text-align: center;">Pozostałe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Inne zmiany w obrazie MRI 2. Częstość rzutów choroby 3. Zmiana wyniku w skali EDSS 4. Działania niepożądane 5. Utrata z badania 	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IFNB-1a ^a	GA

Calabrese 2012 [59, 60]		
Liczba pacjentów	93	48
Wiek w latach średnia (SD)	35,3 (9,3)	38,9 (10,2)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	31,2	27,1
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	5,5 (5,0)	5,5 (6,1)
Roczna częstość rzutów: średnia (SD)	1,2 (0,6)	1,3 (0,7)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	1,9 (0,9)	2,1 (1,1)
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0
Ilość zmian wzmocnionych Gd	bd	bd
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	IFNB-1a (Rebif lub Avonex) vs GA Schemat 1:1:1 ^p , układ równoległy	
Interwencje	IFNB podawany podskórnie w dawce 44 µg 3x tyg. (Rebif) lub podawany domięśniowo w dawce 30µg OW (Avonex); GA podawany podskórnie w dawce 20 mg OD	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji	2 lata	
Okres obserwacji		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna wygenerowana komputerowo	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak	
Utrata z badania (%)	IFNB: 17 (31%) vs GA: 7 (13%); przyczyny utraty opisane niejasno	
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-equivalency	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli 2-letni okres obserwacji	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Włochy)	
Sponsor badania	Merck Serono	

a) W badaniu zrandomizowano 165 pacjentów, przy czym 2-letni okres interwencji ukończyło 141 pacjentów i tylko dla nich przedstawiono charakterystykę wyjściową populacji.

b) W badaniu wyróżniono 3 odrębne grupy, w których pacjentów przypisano do terapii IFNB-1a w podaniu domięśniowym, IFNB w podaniu podskórnym lub do ramienia z GA; dane z grup leczonych IFNB przedstawiono jako średnią ważoną.

Tabela 15.
Charakterystyka badania REGARD

REGARD [61]	
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania IFNB-1a w terapii RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

REGARD [61]

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–60 lat 2. SM wg McDonalda o przebiegu remisyjno-rzutowym 3. Brak wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg (IFNB, GA) 4. ≥ 1 udokumentowany rzuty w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie 5. Wynik w skali EDSS 0–5,5 6. Stabilny stan kliniczny lub poprawa neurologiczna na 4 tygodnie przed randomizacją | <ol style="list-style-type: none"> 1. SM o przebiegu postępującym 2. Leczenie sterydami lub hormonami adrenokortykotropowymi w ciągu ostatnich 4 tygodni 3. Całkowite naświetlenie węzłów chłonnych 4. Terapia cytokinami lub leczenie antycytokinowe lub plazmafereza w ciągu ostatnich 3 miesięcy 5. Terapia immunoglobulinami dożylnymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy |
|---|--|

Oceniane punkty końcowe

- | | |
|---|--|
| <p style="text-align: center;">I-rzędowy PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby w czasie 96 tygodni | <p style="text-align: center;">Pozostałe PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiany w obrazie MRI 2. Progresja niepełnosprawności wg EDSS 3. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane) |
|---|--|

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	IFNB-1a	GA
Liczba pacjentów	386	378
Wiek w latach średnia (SD)	36,7 (9,8)	36,8 (9,5)
Odsetek mężczyzn	31	28
Czas trwania choroby w latach	5,93 (6,25)	6,55 (7,10)
Liczba rzutów choroby w ciągu 2 lat (% pacjentów)	1	29
	2	47
	3	18
	≥ 4	6
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,35 (1,28)	2,33 (1,31)
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	0	0
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)^a	1,47 (4,95)	1,65 (4,70)
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd

Interwencja i komparator

Schemat badania	IFNB-1a (Rebif) vs GA Schemat 1:1, układ równoległy
Interwencje	IFNB: podawany podskórnie w dawce 44 μ g TIW; GA: podawany podskórnie w dawce 20 mg OD
Kointerwencje	Sterydy (metyloprednizolon) w przypadku rzutów, w dawce 1 g przez 3 dni, jeżeli lekarz uzna za konieczne
Okres interwencji	96 tygodni
Okres obserwacji	96 tygodni

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna wygenerowana komputerowo; stratyfikacja względem ośrodka badawczego
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe

REGARD [61]	
Zaślepienie	Brak ; zaślepiona ocena wyników
Utrata z badania (%)	IFNB: 85 (22%); GA: 54 (14%); przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-equivalency</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT) oraz w odniesieniu do pacjentów leczonych zgodnie z protokołem badania (PP); Bezpieczeństwo: w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik obserwacji (MITT)
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	EMD Serono & Pfizer

a) Dla mniejszych liczebności pacjentów (IFNB = 377, PLC = 370).

2.1.5. Charakterystyka badań dla porównania FNG vs PLC

Tabela 16.
Charakterystyka badania FREEDOMS

FREEDOMS [62–78]		
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania FNG vs PLC w terapii RRSM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–55 lat 2. SM wg kryteriów McDonald, o przebiegu rzutowo-remisyjnym, 3. ≥ 1 udokumentowany rzut na rok przed rekrutacją lub ≥ 2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach 4. Wynik 0–5,5 pkt w skali EDSS 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed rozpoczęciem badania, 2. Aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca 3. Immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie 4. Inna, istotnie kliniczna choroba systemowa 	
Oceniane punkty końcowe		
<p>I-rzędowy PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 1 roku 	<p>Pozostałe PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Czas do progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach 2. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu 3. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym 4. Progresja choroby wg EDSS 5. Zmiana wyniku EDSS oraz MSFC 6. Zmiany w obrazie MRI 7. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony) 8. Utrata z badania 	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	FNG ^a	PLC
Liczba pacjentów	425	418
Wiek w latach średnia (SD)	36,6 (8,8)	37,2 (8,6)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	30,4	28,7
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	8,0 (6,6)	8,1 (6,4)
Liczba rzutów średnia (SD)	W ciągu ostatniego roku	1,5 (0,8)
	W ciągu ostatnich 2 lat	2,1 (1,1)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,3 (1,3)	2,5 (1,3)
Wcześniejsza terapia LMPCh (% pacjentów)	42,6	40,4
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	1,6 (5,6)	1,3 (2,9)
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	FNG 1,5 mg vs FNG 0,5 mg vs PLC Schemat 1:1:1, układ równoległy ^a	
Interwencje	FNG: doustnie w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, PLC: w schemacie imitującym ocenianą interwencję	
Kointerwencje	Standardowa dawka kortykosteroidów w razie wystąpienia rzutu, bez możliwości dostosowania dawki ^b	
Okres interwencji	24 miesiące	
Okres obserwacji		

FREEDOMS [62–78]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna metodą blokową, ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Potrójne, prawidłowe
Utrata z badania (%)	FNG: 56 (13%); PLC: 86 (21%); przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Equivalence</i>
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Novartis Pharma

a) W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawki zarejestrowanej FNG 0,5 mg z PLC.

b) Dane z przeglądu FDA.

Tabela 17.
Charakterystyka badania FREEDOMS II

FREEDOMS II [62, 63, 79–83]	
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania FNG vs PLC w terapii RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–55 lat 2. Kobiety będące w wieku rozrodczym, muszą wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji przez cały czas trwania badania 3. RRSM wg kryteriów McDonald'a, 4. RRSM z ≥ 1 udokumentowanym rzutem na rok przed rekrutacją lub ≥ 2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach 5. Wynik 0–5,5 pkt w skali EDSS 6. Podpisanie formularza świadomej zgody 7. Pacjenci stabilni neurologicznie, bez rzutu choroby lub wcześniejszej terapii kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed randomizacją 8. Pacjenci nieleczeni lub leczeni wcześniej LMPCh. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne postacie SM niż RRSM 2. Przewlekła choroba układu immunologicznego inna niż SM lub znany zespół niedoboru odporności w wywiadzie 3. Nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie (z wyjątkiem pacjentów pomyślnie wyleczonych z raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego) 4. Cukrzyca nowo zdiagnozowana lub w wywiadzie 5. Obrzęk płamki żółtej 6. Aktywne systemowo infekcje (wirusowe, bakteryjne, grzybicze), lub zdiagnozowane AIDS, WZW-B, WZW-C 7. Negatywny wynik testu na obecność wirusa VZV 8. Całkowite naświetlenie węzłów chłonnych lub przeszczep szp ku kostnego 9. Terapia: <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidami lub terapia hormonalna ACTH w ciągu miesiąca przed randomizacją • INFB lub GA w ciągu 3 mies. przed randomizacją • immunosupresyjna (azatiopryną lub metatoksatem), immunoglobulinami i/lub przeciwciałami monoklonalnymi (z włączeniem NAT) w ciągu 6 mies. przed randomizacją • kładrybiną, cyklofosfoamidem lub MTX 10. Każdy niestabilny medycznie stan zdrowia, wg oceny lekarza pierwszego kontaktu 11. Choroba serca, wątroby, płuc lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, neurologiczne lub psychiatryczne schorzenia 12. Brak możliwości wykonania u pacjenta skanu MRI w tym klaustrofobia lub nadwrażliwość na gadolinę-DTPA 13. Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym inny lek lub terapię w ciągu 6 mies. przed randomizacją 14. Uprzednia terapia FNG

FREEDOMS II [62, 63, 79–83]

Oceniane punkty końcowe

- I-rzędowy PK:**
1. Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 1 roku

II rz. PK:

1. Czas do progresji niepełnosprawności potwierdzonej w 3 i 6 mies.
2. Procentowa zmiana objętości mózgu
3. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu
4. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił nawrót
5. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym
6. Progresja choroby wg EDSS
7. Zmiana wyniku EDSS oraz MSFC
8. Zmiany w obrazie MRI
9. Jakość życia (EQ-5D, PRIMUS)
10. Zmęczenie (mFIS)
11. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony)
12. Utrata z badania

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FNG ^a	PLC
Liczba pacjentów	358	355
Wiek w latach: średnia (SD)	40,6 (8,4)	40,1 (8,4)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	23,2	18,9
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	10,4 (8,0)	10,6 (7,9)
Liczba rzutów choroby średnia (SD)	W ciągu roku	1,4 (0,9)
	W ciągu 2 lat	2,2 (1,4)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,4 (1,3)	2,4 (1,3)
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	Łącznie	74
	IFNB	61
	GA	36
	NAT	5
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	1,3 (3,4)	1,2 (3,2)
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd

Interwencja i komparator

Schemat badania	FNG 1,5 mg vs FNG 0,5 mg vs PLC Schemat 1:1:1, układ równoległy ^a
Interwencje	FNG: doustnie w dawce 0,5 mg podawany o.d., PLC: w schemacie imitującym ocenianą interwencję
Kointerwencje	bd
Okres interwencji	24 miesiące
Okres obserwacji	

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna, ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Potrójne, prawidłowe

FREEDOMS II [62, 63, 79–83]	
Utrata z badania	FNG: ogółem 86 (24%) PLC: ogółem 100 (28%) przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority (FNG 0,5 mg/d vs PLC)
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Novartis Pharma AG

VZV – wirus ospy wietrznej-półpaśca (ang. *Varicella zoster virus*)

a) W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie charakterystykę pacjentów i wyniki dla dawki zarejestrowanej FNG 0,5 mg z PLC.

2.1.6. Charakterystyka badań dla porównania FNG vs IFNB

Tabela 18.
Charakterystyka badania TRANSFORMS

TRANSFORMS [68, 75, 76, 84–93]	
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania FNG vs IFNB-1a w terapii RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–55 lat 2. SM wg kryteriów McDonald'a o przebiegu rzutowo-remisyjnym 3. ≥ 1 udokumentowany rzut na rok przed włączeniem do badania lub ≥ 2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach 4. Wynik 0–5,5 pkt w skali EDSS 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed włączeniem do badania 2. Aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca 3. Immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie 4. Inna, istotnie kliniczna choroba systemowa
Oceniane punkty końcowe	
<p>I-rzędowy PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 1 roku 	<p>Pozostałe PK:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności 2. Jakość życia 3. Rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym 4. Progresja choroby wg EDSS 5. Zmiana wyniku EDSS i MSFC 6. Zmiany w obrazie MRI 7. Bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony) 8. Utrata z badania

TRANSFORMS [68, 75, 76, 84–93]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	FNG ^a	IFNB-1a
Liczba pacjentów	431	435
Wiek w latach: średnia (SD)	36,7 (8,8)	36,0 (8,3)
Odsetek mężczyzn	34,6	32,2
Czas trwania choroby w latach	7,5 (6,2)	7,4 (6,3)
Liczba rzutów średnia (SD)	W ciągu ostatniego roku	1,5 (1,2)
	W ciągu ostatnich 2 lat	2,3 (2,2)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,24 (1,33)	2,19 (1,26)
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	Łącznie	55,2
	IFNB	50,8
	GA	13,2
	NAT	0,9
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	0,98 (2,81)	1,06 (2,80)
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	FNG1,25 vs FNG 0,5 vs IFNB-1a (Avonex) ^a Schemat 1:1, układ równoległy	
Interwencje	FNG : doustnie w dawce 0,5 mg raz na dobę; IFNB-1a : domięśniowo w dawce 30 µg raz na tydzień	
Kointerwencje	Standardowa dawka kortykosteroidów w razie wystąpienia rzutu, bez możliwości dostosowania dawki	
Okres interwencji	12 miesięcy	
Okres obserwacji		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Randomizacja	Prawidłowa : randomizacja centralna metodą blokową z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, stratyfikacja względem ośrodka badawczego	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Potrójne; prawidłowe	
Utrata z badania (%)	FNG : 33 (7,7%); IFNB : 49 (11,3%); przyczyny opisane prawidłowo	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Equivalence</i>	
Metoda analizy wyników	mITT: do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (skuteczność i bezpieczeństwo)	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)	
Sponsor badania	Novartis Pharma	

a) W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawki zarejestrowanej FNG 0,5 mg z PLC.

2.2. Populacja pacjentów z RRSM leczonych >5 lat

2.2.1. Charakterystyka badań dla NAT

Tabela 19.
Charakterystyka badania Prosperini 2015

Prosperini 2015 [94]		
Prospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo długookresowej terapii NAT w leczeniu pacjentów z RRSM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> RRSM wg kryteriów McDonald'a Pacjenci, którzy byli leczeni przez co najmniej 6 lat NAT 	<ol style="list-style-type: none"> ≥6 pkt w skali EDSS w <i>baseline</i> Wzrost o ≥1 pkt wyniku w skali EDSS w ciągu pierwszych dwóch lat terapii NAT Przerwanie terapii NAT z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wytworzenia przeciwciał anti-NAT 	
Oceniane punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> Progresja choroby wynik ≥4 w skali EDSS (u pacjentów, którzy w <i>baseline</i> mieli <3 pkt EDSS) lub wynik 6 w skali EDSS (u pacjentów, którzy w <i>baseline</i> mieli ≥3 pkt EDSS) Odsetek pacjentów z JCV Zmiana średniej liczby rzutów Zmiana wyniku w skali EDSS Zmniejszenie stopnia niepełnosprawności: <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona klinicznie poprawa niepełnosprawności w odniesieniu do poziomu z <i>baseline</i> Istotny klinicznie spadek wyn ku o ≥1 pkt w skali EDSS (u pacjentów, którzy w <i>baseline</i> mieli ≥2 pkt EDSS) lub o 1,5 pkt w skali EDSS (u pacjentów, którzy w <i>baseline</i> mieli <2 pkt EDSS) 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Kontynuowanie terapii NAT	Przerwanie terapii NAT
Liczba pacjentów	196	122
Wiek w latach: średnia (SD)	33,1 (8,8)	36,5 (8,5)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	27	43
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	8,1 (5,7)	10,7 (7,0)
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku: średnia (SD)	1,82 (0,72)	1,76 (0,73)
Wynik w skali EDSS: mediana [zakres]	2,5 [1;5,5]	3 [0; 5,5]
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	bd	bd
Zmiany wzmocnione Gd (% pacjentów)	74,5	68,8
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia w grupie badanej	Standardowa terapia NAT	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji	6 lat w grupie pacjentów kontynuujących terapię NAT, natomiast w grupie pacjentów, którzy przerwali leczenie mediana czasu trwania terapii NAT wynosiła	
Okres obserwacji	3,5 roku (2–5) 72 miesiące	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA	

Prosperini 2015 [94]	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>bd</i>
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów dla którzy kontynuowali terapię przez 6 lat oraz tych, którzy ukończyli ją przedwcześnie ≥ 2 latach (2–5)
Utrata z badania (%)	Ogółem 23% ^a
Ocena w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Włochy)
Sponsor badania	Badanie nie otrzymało wsparcia finansowego (badanie przeprowadzono z wykorzystaniem informacji zebranych podczas prowadzenia normalnej opieki nad pacjentem)

a) Badanie rozpoczęło 415 pacjentów.

Tabela 20.
Charakterystyka badania TOP

TOP [95–97]		
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające długookresowe bezpieczeństwo NAT w leczeniu pacjentów z RRSM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> RRSM Pacjenci którzy otrzymali nie więcej niż 3 dawki NAT przed włączeniem do badania Pacjenci nie leczeni wcześniej NAT Kobiety: po menopauzie, chirurgicznie sterylne, stosujące skuteczną antykoncepcję ≥ 1 udokumentowany rzut w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie Pacjenci, którzy spełniali lokalne kryteria refundacyjne dla NAT 	<ol style="list-style-type: none"> PML lub inne zakażenie oportunistyczne, lub zwiększone ryzyko na występowanie tego typu zakażenia w wywiadzie Obecność przeciwciał anti-JCV w wywiadzie Jednoczesna terapia NAT i immunosupresyjna lub immunomodulująca Obniżenie odporności w chwili włączania do badania Znany nowotwór złośliwy Kobiety karmiące piersią lub będące w ciąży, lub planujące zajście w ciążę 	
Oceniane punkty końcowe		
I rz. PK: <ol style="list-style-type: none"> Długookresowe bezpieczeństwo (częstość i rodzaj ciężkich zdarzeń niepożądanych) 	II rz. PK: <ol style="list-style-type: none"> Wystąpienie nawrotu Zmiana wyniku pkt w skali EDSS 	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	NAT	
Liczba pacjentów	4821	
Wiek w latach: średnia (SD)	37,2 (9,69)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	28	
Czas trwania choroby w latach: mediana [zakres]	7,3 [0,0–43,9]	
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku: średnia (SD)	1,99 (1,03)	
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	3,5 (1,62) ^a	
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	Łącznie	90,9
	INFB	47 ^b
	GA	9 ^b
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	<i>bd</i>	
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	<i>bd</i>	
Interwencja i komparator		

TOP [95–97]	
Schemat leczenia w grupie badanej	NAT w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg.
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji: mediana [zakres]	26 miesięcy [1–69]
Okres interwencji: mediana [zakres]	22 miesiące [1–74]
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania
Utrata z badania (%)	Ogółem 15,3%
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Biogen Idec Inc

a) W odniesieniu do N = 4728 pacjentów

b) W odniesieniu do N = 4541 pacjentów, ponadto 280 pacjentów stosowało inne terapie (np. fingolimod).

Tabela 21.
Charakterystyka badania STRATA MS

STRATA MS [98–103]	
Prospektywne badanie obserwacyjne oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo NAT w leczeniu pacjentów z RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z RRSM uprzednio uczestniczący w jednym z następujących badań: AFFIRM, SENTINEL, GLANCE, STARS Zaprzestanie jednoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych i immunomodulujących 	<ol style="list-style-type: none"> Obecność przeciwciał anty-NAT Naruszenie układu odpornościowego Wcześniejsze przerwanie terapii NAT z powodu wystąpienia reakcji alergicznych lub poważnych działań niepożądanych Nowotwór złośliwy w wywiadzie Jakakolwiek poważne schorzenie wykluczające stosowanie rekombinowanego humanizowanego przeciwciała
Oceniane punkty końcowe	
<p>Skuteczność:</p> <ol style="list-style-type: none"> Progresja choroby wg EDSS Odsetek nawrotów w ujęciu rocznym 	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ciężkie zdarzenia niepożądane, reakcje nadwrażliwości na infuzję, wystąpienie PML
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	NAT
Liczba pacjentów	1094
Wiek w latach: średnia (SD)	41,4 (8,1)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	31
Czas trwania choroby w latach: mediana [zakres]	8 [4; 34] ^a
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku: mediana [zakres] ^b	1 [0; 8] ^a
Wynik w skali EDSS: mediana [zakres]	2,5 [0; 8]

STRATA MS [98–103]	
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	bd
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	bd
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd
Interwencja i komparator	
Schemat leczenia w grupie badanej	NAT w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg. ^c
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	60 miesięcy
Okres interwencji: mediana [zakres]	64 [1; 85] miesięcy
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów którzy zostali włączeni do badania
Utrata z badania (%)	Ogółem 245 (22%)
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Biogen Idec

a) W odniesieniu do N = 1088 pacjentów

b) Odnosi się do ostatniego przed włączeniem do badania macierzystego

c) Pacjenci otrzymujący w badaniach RCT placebo i/lub inne LMPCh w przedłużonej fazie badania otrzymywali NAT (tylko 57 pacjentów otrzymywało placebo). Po włączeniu do badania STRATA wszyscy otrzymywali NAT. Mediana czasu pomiędzy ostatnią infuzją NAT przed włączeniem do STRATA a pierwszą infuzją w STRATA wynosiła 85 tyg.

2.2.2. Charakterystyka badań dla FNG

Tabela 22.
Charakterystyka badania LONGTERMS

LONGTERMS [104–107]	
Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte przedłużenie badań RCT fazy 2, 3 i 3b oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo FNG w leczeniu pacjentów z RRSM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z RRSM uprzednio uczestniczący w jednym z następujących badań: FREEDOMS, TRANSFORMS 	<ol style="list-style-type: none"> Przedwczesne zakończenie uprzedniego badania dla FNG Ciąża, karmienie piersią lub brak akceptacji odpowiedniej metody antykoncepcji Przewlekłe choroby układu odpornościowego, inne niż SM, które wymagają terapii immunosupresyjnej Cukrzyca z umiarkowaną lub ciężką retinopatią cukrzycową lub niekontrolowana cukrzyca, z HbA1c >8% Aktywne systemowo infekcje (wirusowe, bakteryjne, grzybicze), zdiagnozowane AIDS, WZW B, WZW C, HIV, Uprzednia terapia kładrybiną, cyklofosfamidem lub MTX Terapia immunoglobulinami i/lub przeciwciałami monoklonalnymi (w tym NAT) w ciągu 3 mies. przed wcześniejszymi badaniami dla FNG

LONGTERMS [104–107]

8. Zaburzenia pracy serca, które rozwinęły się w trakcie poprzedniego badania dla FNG:
 - zawał serca lub niestabilna choroba niedokrwienną serca w ciągu 6 mies. przed udziałem w fazie przedłużonej badania
 - niewydolność serca klasy III wg NYHAC lub z ciężka choroba serca zdiagnozowana przez badacza
 - zaburzenie rytmu serca wymagające leczenia lekami antyarytmicznymi klasy III)
 - blok przedsionkowo-komorowy III st. obecny lub w wywiadzie
 - potwierdzony zespół chorego węzła zatokowo-predsionkowego
 - dusznica bolesna spowodowana skurczem naczyń wieńcowych lub rzekomy zespół Raynauda w wywiadzie
9. Ciężkie choroby układu oddechowego lub czynna gruźlica, które rozwinęły się w trakcie poprzedniego badania dla FNG
10. Nadużywanie alkoholu, przewlekła choroba wątroby w poprzednim badaniu dla FNG

Oceniane punkty końcowe

- Skuteczność:**
1. Progresa choroby wg EDSS
 2. Odsetek nawrotów w ujęciu rocznym

- Bezpieczeństwo:**
1. Działania niepożądane

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	FREEDOMS cohort	TRANSFORMS cohort
Liczba pacjentów	762	702
Wiek w latach: średnia (SD)	37,9 (bd)	36,3 (bd)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	29	33
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	8,0 (6,5)	6,9 (5,7)
Liczba rzutów choroby: średnia (SD)	w ciągu roku	1,5 (0,8)
	w ciągu 2 lat	2,1 (1,2)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,4 (1,4)	2,1 (1,3)
Wcześniejsze LMPCh (% pacjentów)	bd	bd
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	bd	bd
Pacjenci JCV (+) [n/N (%)]	bd	bd

Interwencja i komparator

Schemat leczenia w grupie badanej	FNG w dawce 0,5 mg/d podawany doustnie
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	>60 miesięcy
Okres interwencji	mediana 4,5 roku ^b

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów którzy otrzymali FNG w badaniach RCT lub którzy rozpoczęli terapię FNG w fazie przedłużonej (<i>extension</i>) i otrzymali co najmniej

LONGTERMS [104–107]

	jedną dawkę NAT
Utrata z badania (%)	bd
Ocena w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (bd)
Sponsor badania	Novartis Pharma AG

a) Charakterystyka populacji przed rozpoczęciem terapii w ramach badań RCT dla FNG. W badaniu LONGTERMS analizie poddano pacjentów, którzy byli leczeni w 2 badaniach RCT (TRANSFORMS i FREEDOMS) lub rozpoczęli leczenie w fazie przedłużonej (*extension*)

b) Okres obserwacji 5 lat odnosi się do 43% pacjentów z FREEDOMS *cohort* i 25% pacjentów z TRANSFORMS *cohort*.

3. CHARAKTERYSTYKA I WYNIKI BADANIA GLANCE

W pracy GLANCE porównywano natalizumab z placebo w terapii skojarzonej z octanem glatirameru. Poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki badania GLANCE.

Tabela 23.
Charakterystyka badania GLANCE

GLANCE		
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy II dla porównania NAT + GA vs GA + PLC w terapii RRSM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18–55 lat 2. Zdiagnozowane RRSM wg kryteriów McDonalda 3. Wynik w skali EDSS 0–5 4. Zmiany w obrazie MRI odpowiadające zmianom SM 5. Terapia GA \geq 12 mies. przed włączeniem do badania 6. \geq 1 rzut SM w okresie 12 mies. poprzedzających badanie 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne typy SM (progresywne) 2. Rzut w okresie 50 dni przed randomizacją 3. Klinicznie istotna infekcja w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania 4. Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych (również w wywiadzie), wskazujące na jakąkolwiek poważną chorobę wykluczającą podanie NAT lub GA, poważna reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, stwierdzona nadwrażliwość na lek, nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkiem nieprzrzutowego raka podstawnokomórkowego) 5. Wcześniejsze terapie: naświetlanie gruczołów limfatycznych, kładrybina, szczepienia (komórki T, receptory komórek T), NAT lub inne przeciwciała monoklonalne, mitoksantron, cyklofosfamid, IFN w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania, cyklosporyna, metotreksat, dożylnie immunoglobulina, plasmafereza, cytofereza, mykofenolan mofetilu w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania, 4-aminopirydyna, dożylnie lub doustnie sterydy w ciągu 50 dni przed rozpoczęciem badania. 	
Oceniane punkty końcowe		
po 6 mies.		
I-rzędowy PK: <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiany w obrazie MRI 	Pozostałe oceniane PK: rzuty choroby, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony), utrata z badania	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	NAT + GA	IFNB+ GA
Liczba pacjentów	55	55
Wiek w latach: średnia (SD)	40,2 (9,1)	42,5 (6,9)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	9	24
Czas trwania choroby: mediana [zakres]	5 [1; 24]	5 [1; 26]
Liczba rzutów w ostatnim roku: średnia (SD)	1,4 (0,6)	1,3 (0,6)
Wynik w skali EDSS: średnia (SD)	2,6 (1,2)	2,7 (1,1)
Wcześniejsze LMPCh	Rodzaj LMPCh (%)	GA (100)
	Czas leczenia GA: mediana [mies.]	GA (100)
		31,4
		38,5

GLANCE		
Ilość zmian wzmocnionych Gd: średnia (SD)	0,8 (1,9)	0,4 (0,9)
Interwencja i komparator		
Schemat badania	NAT + GA vs GA + PLC Schemat 1:1, układ równoległy	
Interwencje	NAT w dawce 300 mg podawane w postaci infuzji dożylnych raz na 4 tyg.; GA w dawce 20 mg podskórnym raz na dobę.; PLC	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji	do 24 tyg.	
Okres obserwacji	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Randomizacja	TAK, brak opisu metody	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu	
Utrata z badania (%)	NAT + GA: 5/55 (9%) vs GA + PLC:3/55 (5%); przyczyny utraty opisane prawidłowo	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: ITT	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)	
Sponsor badania	Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals	

4. WYNIKI PORÓWNIANIA NAT VS PLC

Szczegółowe wyniki porównania NAT vs PLC w odniesieniu do skuteczności przedstawiono w dokumencie głównym. Poniżej zaprezentowano wyniki analizy w podgrupach, analizy wrażliwości w odniesieniu do ocenianych w przeglądzie punktów końcowych, a także szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa.

4.1. AFFIRM

4.1.1. Skuteczność

Tabela 24.
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną

Kategoria	Podgrupa	NAT (N)	PLC (N)	OR [95% CI] ^c	p	Porównanie podgrup ^e
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^a	≤1	355	181	9,72 [5,22; 18,12]	<0,0001	0,1626
	≥2	245	123	4,99 [2,47; 10,05]	<0,0001	
Wyjściowy wynik EDSS	<3,0	401	207	10,33 [5,69; 18,74]	<0,0001	0,0427
	≥3,0	199	97	3,83 [1,80; 8,12]	0,0005	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem ^b	0	284	165	bd ^d	<0,0001	0,0612
	≥1	315	138	bd ^d	<0,0001	
Czas trwania choroby (lata)	<2	87	50	12,73 [3,68; 44,04]	<0,0001	0,3523
	≥2	513	254	6,74 [4,08; 11,13]	<0,0001	
Wiek	<35	255	113	9,04 [4,22; 19,35]	<0,0001	0,4825
	≥35	345	191	6,40 [3,56; 11,53]	<0,0001	

a) W ciągu roku przed skringiem.

b) Dla dwóch pacjentów (po 1 z każdej grupy) brak danych o wyjściowej liczbie zmian.

c) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Havrdova 2013.

d) Parametry OR, dotyczące tej podgrupy pacjentów, były raportowane na posterze do badania Havrdova 2013, jednak sposób ich prezentacji nie pozwala na jednoznaczne odczytanie wartości.

Tabela 25.
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutu SM

Kategoria	Podgrupa	NAT (N)	PLC (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] ^b	p	Porównanie podgrup ^c
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^a	1	368	180	0,39 [0,28; 0,53]	<0,001	p = 0,261
	2	197	102	0,34 [0,24; 0,48]	<0,001	
	≥3	56	27	0,20 [0,10; 0,42]	<0,001	

Kategoria	Podgrupa	NAT (N)	PLC (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] ^b	p	Porównanie podgrup ^c
Wyjściowy wynik EDSS	≤3,5	548	278	0,31 [0,24; 0,40]	<0,001	p = 0,091
	>3,5	79	37	0,49 [0,31; 0,78]	0,003	
Wyjściowa liczba zmian T2-zależnych	<9	29	15	0,57 [0,15; 2,11]	0,400	p = 0,421
	≥9	598	300	0,33 [0,26; 0,42]	<0,001	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	308	172	0,40 [0,29; 0,55]	<0,001	p = 0,128
	≥1	319	143	0,28 [0,21; 0,39]	<0,001	
Płeć	K	449	211	0,32 [0,25; 0,42]	<0,001	p = 0,515
	M	178	104	0,38 [0,25; 0,59]	<0,001	
Wiek	<40	399	188	0,28 [0,21; 0,38]	<0,001	p = 0,041
	≥40	228	127	0,45 [0,32; 0,63]	<0,001	

a) W ciągu roku przed skринingiem.

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Hutchinson 2009.

c) Obliczenia własne.

Tabela 26.

Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności

Kategoria	Podgrupa	NAT (N)	PLC (N)	HR [95% CI] ^b	p	Porównanie podgrup ^c
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^a	1	368	180	0,59 [0,40; 0,86]	0,006	p = 0,345
	2	197	102	0,65 [0,39; 1,08]	0,096	
	≥3	56	27	0,29 [0,11; 0,77]	0,012	
Wyjściowy wynik EDSS	≤3,5	548	278	0,55 [0,41; 0,76]	<0,001	p = 0,597
	>3,5	79	37	0,69 [0,32; 1,50]	0,349	
Liczba zmian T2-zależnych	<9	29	15	1,31 [0,26; 6,66]	0,742	p = 0,313
	≥9	598	300	0,56 [0,42; 0,75]	<0,001	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	308	172	0,66 [0,45; 0,97]	0,033	p = 0,290
	≥1	319	143	0,48 [0,31; 0,75]	0,001	
Płeć	K	449	211	0,54 [0,38; 0,75]	<0,001	p = 0,476
	M	178	104	0,68 [0,40; 1,17]	0,166	
Wiek	<40	399	188	0,42 [0,28; 0,62]	<0,001	p = 0,020
	≥40	228	127	0,84 [0,55; 1,30]	0,440	

a) W ciągu roku przed skринingiem.

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Hutchinson 2009.

c) Obliczenia własne.

Tabela 27.

Analiza wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utrwalonej poprawy stopnia niesprawności wg EDSS

Definicja poprawy	Czas utrzymywania się poprawy [tyg.]	Prawdopodobieństwo poprawy ^a (%)		HR [95% CI] ^b	p	Porównanie podgrup ^d
		NAT (N = 417)	PLC (N = 203)			
Spadek EDSS o $\geq 1,5$ pkt ^c	12	13,3	7,4	1,91 [1,06; 3,45]	0,030	p = 0,256
	24	10,6	2,1	5,37 [1,93; 14,97]	0,001	
	36	8,6	2,1	4,34 [1,54; 12,20]	0,005	
	48	7,1	2,1	3,59 [1,26; 10,21]	0,017	
Spadek EDSS o $\geq 2,0$ pkt ^c	12	8,4	3,3	2,80 [1,17; 6,66]	0,020	p = 0,256
	24	5,4	1,6	3,53 [1,06; 11,81]	0,040	
	36	3,9	1,0	3,91 [0,90; 16,99]	0,069	
	48	3,2	0,5	6,36 [0,83; 48,59]	0,075	

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Phillips 2011.

c) Względem wartości początkowej EDSS $\geq 2,0$.

d) Obliczenia własne.

Tabela 28.

Analiza wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności wg EDSS

Wyjściowy poziom EDSS	NAT		PLC		HR [95% CI] ^b	p ^b	Porównanie podgrup ^c
	N	Prawdopodobieństwo poprawy ^a (%)	N	Prawdopodobieństwo poprawy ^a (%)			
Wzrost EDSS o ≥ 1 pkt wzg. wart. wyjściowej $\leq 5,5$ lub $\geq 0,5$ pkt wzg. wart. wyjściowej $\geq 6,0$ lub $\geq 1,5$ pkt wzg. wart. wyjściowej = 0							
<3,0	418	7	215	16	0,44 [0,27; 0,72]	0,001	ND
$\geq 3,0$	209	10	100	21	0,48 [0,26; 0,89]	0,02	

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Dong 2014.

c) Wartości policzone samodzielnie.

Tabela 29.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów progresji niesprawności

Kategoria	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Wzrost EDSS ≥ 2	18/574 (3%)	31/282 (11%)	0,26 [0,14; 0,48]	-0,08 [-0,12; -0,04]	13 [9; 26]	bd	W
Z EDSS ≤ 3 do ≥ 4	25/500 (5%)	32/245 (13%)	0,35 [0,20; 0,61]	-0,08 [-0,13; -0,03]	13 [8; 30]	<0,0001	W
Z EDSS ≤ 5 do ≥ 6	13/625 (2%)	19/313 (6%)	0,33 [0,16; 0,67]	-0,04 [-0,07; -0,01]	26 [15; 90]	0,0018	W

Tabela 30.
Wyniki analizy dla porównania NAT vs PLC w podgrupie pacjentów doświadczających nawrotu

Kategoria	Podgrupa	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	Porównanie podgrup ^a
Ciężkość rzutu								
Wzrost EDSS o ≥ 0,5 pkt.	ogółem	102/143 (71%)	118/140 (84%)	0,46 [0,26; 0,83]	-0,13 [-0,23; -0,03]	8 [5; 30]	0,0088	n/d
	wyjściowy EDSS <3,0	59/80 (74%)	85/93 (91%)	0,26 [0,11; 0,64]	-0,18 [-0,29; -0,06]	6 [4; 16]	0,0019	p = 0,0434
	wyjściowy EDSS ≥3,0	43/63 (68%)	33/47 (70%)	0,91 [0,40; 2,07]	-0,02 [-0,19; 0,15]	NS	0,8259	
Wzrost EDSS o ≥ 1,0 pkt.	ogółem	70/143 (49%)	85/140 (61%)	0,62 [0,39; 0,99]	-0,12 [-0,23; -0,002]	9 [5; 402]	0,0349	n/d
	wyjściowy EDSS <3,0	40/80 (50%)	66/93 (71%)	0,41 [0,22; 0,77]	-0,21 [-0,35; -0,07]	5 [3; 16]	0,0048	p = 0,0289
	wyjściowy EDSS ≥3,0	30/63 (48%)	20/47 (43%)	1,23 [0,57; 2,63]	0,05 [-0,14; 0,24]	NS	0,5976	
Utrzymująca się niesprawność wywołana rzutem								
Wzrost EDSS o ≥ 0,5 pkt.	ogółem	44/143 (31%)	63/140 (45%)	0,54 [0,33; 0,88]	-0,14 [-0,25; -0,03]	8 [4; 33]	0,0136	n/d
	wyjściowy EDSS <3,0	26/80 (33%)	44/93 (47%)	0,54 [0,29; 0,997]	-0,15 [-0,29; -0,004]	7 [4; 264]	0,0478	p = 0,854
	wyjściowy EDSS ≥3,0	18/63 (29%)	19/47 (40%)	0,59 [0,27; 1,31]	-0,12 [-0,30; 0,06]	NS	0,1930	

a) Obliczenia własne.

Tabela 31.

Wyniki analizy dla porównania NAT vs PLC w podgrupie pacjentów doświadczających nawrotu w odniesieniu do prawdopodobieństwa całkowitej poprawy niesprawności wywołanej rzutem

Definicja poprawy ^a	Czas utrzymywania się poprawy [tyg.]	NAT		PLC		HR [95% CI]	p
		N	Prawd. poprawy (%)	N	Prawd. poprawy (%)		
wzrost EDSS $\geq 0,5$ pkt. w czasie rzutu SM	12	102	81	118	53	1,55 [1,09; 2,23]	0,0161
	24	102	bd	118	bd	1,61 [1,07; 2,43]	0,0236
wzrost EDSS $\geq 1,0$ pkt. w czasie rzutu SM	12	70	76	86	43	1,67 [1,05; 2,68]	0,0319
	24	70	bd	86	bd	1,66 [0,97; 2,83]	0,0655

a) Analiza poprawy niesprawności obejmowała jedynie pacjentów ze wzrostem EDSS $\geq 0,5$ pkt. lub $\geq 1,0$ pkt. w czasie rzutu SM.

Tabela 32.

Wyniki analizy dla porównania NAT vs PLC w podgrupie pacjentów doświadczających nawrotu w odniesieniu do średniej zmiany EDSS z przed rzutu SM w porównaniu z poziomem w trakcie rzutu

Podgrupa	NAT		PLC		NAT vs PLC		p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %	
Średnia zmiana wyniku EDSS (przed rzutem/w trakcie rzutu, ciężkość rzutu)							
ogółem	143	0,77	140	1,09	bd	bd	0,0044 W
wyściowy EDSS <3,0	80	0,82	93	1,24	bd	bd	0,0043 W
wyściowy EDSS $\geq 3,0$	63	0,71	47	0,81	bd	bd	0,5554 Ś
Średnia zmiana wyniku EDSS (przed rzutem/po rzucie, utrzymująca się niesprawność wywołana rzutem)							
ogółem	143	0,06	140	0,28	bd	bd	0,0170 W
wyściowy EDSS <3,0	80	0,13	93	0,34	bd	bd	0,0615 W
wyściowy EDSS $\geq 3,0$	63	-0,02	47	0,15	bd	bd	0,2652 Ś

Tabela 33.

Analiza w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI po 2 latach

Kategoria	Podgrupa	Nb vs NK	Zmiany wzmacnione Gd ^a			Zmiany T2-zależne ^a			Zmiany T1-zależne ^a		
			NAT	PLC	p (IS/NS) ^b	NAT	PLC	p (IS/NS) ^b	NAT	PLC	p (IS/NS) ^b
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^c	1	368 vs 180	0,0 (0,1)	0,8 (2,4)	<0,001 (IS)	1,3 (3,8)	10,0 (13,0)	<0,001 (IS)	0,7 (1,5)	4,7 (7,5)	<0,001 (IS)
	2	197 vs 102	0,2 (0,9)	1,3 (3,1)	<0,001 (IS)	2,1 (4,6)	12,1 (16,6)	<0,001 (IS)	1,4 (3,3)	4,3 (6,1)	<0,001 (IS)
	≥3	56 vs 27	0,6 (4,3)	3,4 (10,0)	0,042 (IS)	5,6 (27,9)	14,6 (26,6)	<0,001 (IS)	2,1 (8,1)	5,5 (10,3)	<0,001 (IS)
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	79 vs 37	0,5 (3,6)	0,8 (1,8)	0,005 (IS)	2,5 (9,3)	7,9 (12,1)	<0,001 (IS)	1,5 (3,9)	2,6 (3,3)	0,006 (IS)
	≤3,5	548 vs 278	0,1 (0,5)	1,2 (4,1)	<0,001 (IS)	1,8 (9,2)	11,4 (16,1)	<0,001 (IS)	1,0 (3,1)	4,9 (7,6)	<0,001 (IS)
Liczba zmian T2-zależnych	<9	29 vs 15	0,1 (0,2)	0,0 (0,1)	0,951 (NS)	0,2 (0,9)	2,6 (2,8)	<0,001 (IS)	0,3 (0,5)	1,5 (2,0)	0,010 (IS)
	≥9	598 vs 300	0,1 (1,4)	1,3 (3,9)	<0,001 (IS)	2,0 (9,4)	11,4 (16,0)	<0,001 (IS)	1,1 (3,3)	4,8 (7,4)	<0,001 (IS)
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	308 vs 172	0,0 (0,1)	0,4 (1,1)	<0,001 (IS)	0,9 (2,0)	5,8 (8,3)	<0,001 (IS)	0,6 (1,2)	2,4 (3,4)	<0,001 (IS)
	≥1	319 vs 143	0,2 (1,9)	2,1 (5,5)	<0,001 (IS)	2,8 (12,7)	17,3 (19,8)	<0,001 (IS)	1,5 (4,3)	7,3 (9,5)	<0,001 (IS)
Płeć	K	449 vs 211	0,1 (1,6)	1,3 (4,4)	<0,001 (IS)	2,0 (10,7)	11,4 (16,5)	<0,001 (IS)	1,1 (3,7)	4,6 (7,6)	<0,001 (IS)
	M	178 vs 104	0,1 (0,6)	0,9 (2,6)	<0,001 (IS)	1,6 (3,4)	10,1 (14,2)	<0,001 (IS)	0,9 (1,8)	4,6 (6,6)	<0,001 (IS)
Wiek	<40	399 vs 188	0,1 (0,6)	1,1 (3,0)	<0,001 (IS)	1,7 (4,6)	12,2 (17,2)	<0,001 (IS)	1,1 (2,5)	4,9 (7,6)	<0,001 (IS)
	≥40	228 vs 127	0,2 (2,2)	1,3 (4,9)	<0,001 (IS)	2,2 (14,1)	9,2 (13,2)	<0,001 (IS)	1,0 (4,2)	4,2 (6,7)	<0,001 (IS)

a) Zmiany wyrażone jako średnia (SD).

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania Miller 2007.

c) W ciągu roku przed skringiem.

4.1.2. Bezpieczeństwo

Tabela 34.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Angina							
24	44/627 (7%)	16/312 (5%)	1,40 [0,77; 2,52]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	0,291	Ś
Brak miesiączki							
24	9/449 (3%)	2/211 (1%)	2,14 [0,46; 9,98]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	0,405	Ś
Ból głowy							
24	238/627 (38%)	103/312 (33%)	1,24 [0,93; 1,65]	0,05 [-0,02; 0,11]	NS	0,137	Ś
Ból stawów							
24	119/627 (19%)	44/312 (14%)	1,43 [0,98; 2,08]	0,05 [-0,00; 0,10]	NS	0,106	Ś
Depresja							
24	119/627 (19%)	50/312 (16%)	1,23 [0,85; 1,76]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	0,197	Ś
Dreszcze							
24	19/627 (3%)	3/312 (1%)	3,22 [0,95; 10,96]	0,02 [0,00; 0,04]	48 [26; 290]	0,080	W
Drżenie							
24	19/627 (3%)	9/312 (3%)	1,05 [0,47; 2,35]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	0,566	Ś
Grypa							
24	107/627 (17%)	50/312 (16%)	1,08 [0,75; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	bd	Ś
Infekcje ogółem							
24	495/627 (79%)	246/312 (79%)	1,01 [0,72; 1,40]	0,001 [-0,05; 0,06]	NS	0,32	Ś
Infekcja dolnych dróg oddechowych							
24	107/627 (17%)	50/312 (16%)	1,08 [0,75; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	0,644	Ś
Infekcja dróg moczowych							
24	125/627 (20%)	53/312 (17%)	1,22 [0,85; 1,73]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	0,257	Ś
Infekcja dróg moczowych inaczej niezdiagnozowana							
24	82/627 (13%)	37/312 (12%)	1,12 [0,74; 1,69]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS	bd	Ś
Infekcja górnych dróg oddechowych inaczej niezdiagnozowana							
24	82/627 (13%)	34/312 (11%)	1,23 [0,80; 1,88]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS	bd	Ś
Infekcyjny niezbyt żołądka i jelit							
24	69/627 (11%)	28/312 (9%)	1,25 [0,79; 1,99]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,328	Ś
Infekcje pochwy							
24	45/449 (10%)	13/211 (6%)	1,70 [0,89; 3,22]	0,04 [-0,004; 0,08]	NS	0,133	Ś
Infekcje skórne							

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
24	44/627 (7%)	12/312 (4%)	1,89 [0,98; 3,63]	0,03 [0,00; 0,06]	31 [16; 404]	0,053	W
Krwawienie miejscowe							
24	19/627 (3%)	6/312 (2%)	1,59 [0,63; 4,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	0,386	Ś
Nieregularna lub bolesna miesiączka							
24	31/449 (7%)	8/211 (4%)	1,88 [0,85; 4,17]	0,03 [-0,004; 0,06]	NS	0,102	Ś
Omdlenia							
24	19/627 (3%)	9/312 (3%)	1,05 [0,47; 2,35]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	0,895	Ś
Parcie na mocz							
24	56/627 (9%)	22/312 (7%)	1,29 [0,77; 2,16]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	0,365	Ś
Reakcje alergiczne							
24	56/627 (9%)	12/312 (4%)	2,45 [1,29; 4,64]	0,05 [0,02; 0,08]	19 [12; 50]	0,012	W
Reakcje uogólnione po podaniu leku^a							
24	148/627 (24%)	55/312 (18%)	1,44 [1,02; 2,04]	0,06 [0,01; 0,11]	16 [8; 167]	0,04	W
Reakcje uogólnione po podaniu leku: ból głowy							
24	31/627 (5%)	9/312 (3%)	1,75 [0,82; 3,73]	0,02 [-0,00; 0,05]	NS	bd	Ś
Świąd							
24	25/627 (4%)	6/312 (2%)	2,12 [0,86; 5,22]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	0,090	Ś
Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej							
24	31/627 (5%)	9/312 (3%)	1,75 [0,82; 3,73]	0,02 [-0,00; 0,05]	NS	0,169	Ś
Uczucie dyskomfortu w okolicach brzucha							
24	69/627 (11%)	31/312 (10%)	1,12 [0,72; 1,75]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	0,561	Ś
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych							
24	82/627 (13%)	47/312 (15%)	0,85 [0,58; 1,25]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	bd	Ś
Wysypka							
24	69/627 (11%)	28/312 (9%)	1,25 [0,79; 1,99]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,301	Ś
Zaburzenia czynności wątroby							
24	31/627 (5%)	12/312 (4%)	1,30 [0,66; 2,57]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	0,406	Ś
Zapalenie gardła							
24	75/627 (12%)	31/312 (10%)	1,23 [0,79; 1,92]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd	Ś
Zapalenie nosogardzieli							
24	201/627 (32%)	103/312 (33%)	0,96 [0,72; 1,28]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	bd	Ś
Zawroty głowy							
24	38/627 (6%)	16/312 (5%)	1,19 [0,65; 2,18]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	0,779	Ś
Zmęczenie							
24	169/627 (27%)	66/312 (21%)	1,38 [0,99; 1,90]	0,06 [0,00; 0,12]	17 [8; 1106]	0,048	W

a) Dowlone zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w ciągu 2 godz. od podania leku.

Tabela 35.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia^a

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
Depresja							
24	2/627 (0,3%)	1/312 (0,3%)	1,00 [0,09; 11,02]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	0,80	Ś
Drgawki - inaczej niezdiagnozowane							
24	>1%	0%	Bd	bd	bd	0,99	N
Dysplazja szyjki macicy							
24	1/449 (0,9%)	0/211 (0%)	1,41 [0,06; 34,87]	0,002 [-0,006; 0,01]	NS	0,20	Ś
Infekcje							
24	20/627 (3,2%)	8/312 (2,6%)	1,25 [0,55; 2,88]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	0,40	N
Infekcje układu moczowego							
24	4/627 (0,6%)	1/312 (0,3%)	2,00 [0,22; 17,94]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	0,48	Ś
Kamica żółciowa							
24	5/627 (0,8%)	1/312 (0,3%)	2,50 [0,29; 21,49]	0,00 [-0,00; 0,01]	NS	0,44	Ś
Konieczność rehabilitacji							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0,99	N
Myśli lub próby samobójcze							
24	3/627 (0,5%)	1/312 (0,3%)	1,50 [0,15; 14,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	0,73	Ś
Nowotwór							
24	5/627 (0,8%)	1/312 (0,3%)	2,50 [0,29; 21,49]	0,005 [-0,005; 0,01]	NS	0,54	Ś
Oparzenie termiczne							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0,20	N
Reakcje alergiczne							
24	8/627 (1,3%)	1/312 (0,3%)	4,02 [0,50; 32,28]	0,01 [-0,00; 0,02]	NS	0,19	Ś
Reakcje anafilaktyczne							
24	3/627 (0,9%)	0/312 (0%)	3,50 [0,18; 68,02]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	0,41	Ś
Reakcje nadwrażliwości							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0,20	N
Rak piersi - inaczej niezdiagnozowany							
24	3/627 (0,5%)	0/312 (0%)	3,50 [0,18; 68,02]	0,01 [0,003; 0,01]	NS	0,20	Ś
Upadek							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0,99	N
Uraz głowy							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0,99	N
Zapalenie błony śluzowej żołądka - inaczej niezdiagnozowane							

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0,20	N
Zapalenie płuc							
24	4/627 (0,6%)	0/312 (0%)	4,51 [0,24; 84,05]	0,01 [-0,00; 0,01]	NS	0,31	Ś
Zatrucie alkoholem							
24	>1%	0%	bd	bd	bd	0,99	N

a) Raportowane jeżeli wystąpiły u ≥ 2 pacjentów w grupie NAT.

Tabela 36.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zdarzeń kardiologicznych

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Przyspieszony puls (> 120 uderzeń serca w ciągu 1 min. i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 uderzeń/min.)							
24	14/627 (2,2%)	6/312 (1,9%)	1,16[0,44; 3,06]	0,00[-0,02; 0,02]	NS	0,21	Ś
Spowolniony puls (< 50 uderzeń serca w ciągu 1 min. i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 uderzeń/min.)							
24	1/627 (0,2%)	2/312 (0,6%)	0,25[0,02; 2,74]	-0,00[-0,01; 0,00]	NS	0,26	Ś
Wzrost ciśnienia skurczowego krwi (> 180 mmHg i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 mmHg)							
24	37/627 (5,9%)	23/312 (7,4%)	0,79[0,46; 1,35]	-0,01[-0,05; 0,02]	NS	0,39	Ś
Spadek ciśnienia skurczowego krwi (< 90 mmHg i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 mmHg)							
24	1/627 (0,2%)	3/312 (1,0%)	0,16[0,02; 1,59]	-0,01[-0,02; 0,00]	NS	0,12	Ś
Wzrost ciśnienia rozkurczowego krwi (> 105 mmHg i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 mmHg)							
24	36/627 (5,7%)	17/312 (5,4%)	1,06[0,58; 1,91]	0,00[-0,03; 0,03]	NS	0,85	Ś
Spadek ciśnienia rozkurczowego krwi (< 50 mmHg i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 mmHg)							
24	7/627 (1,1%)	9/312 (2,9%)	0,38[0,14; 1,03]	-0,02[-0,04; 0,00]	NS	0,06	Ś

4.2. SENTINEL

4.2.1. Skuteczność

Tabela 37.
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutu SM

Kategoria	Podgrupa	NAT + IFNB (N)	IFNB + PLC (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] ^a	p	Porównanie podgrup ^c
Liczba rzutów SM	1	390	357	0,47 [0,38; 0,58]	<0,001	p = 0,861

Kategoria	Podgrupa	NAT + IFNB (N)	IFNB + PLC (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] ^a	p	Porównanie podgrup ^c
w wywiadzie ^b	2	153	174	0,44 [0,33; 0,60]	<0,001	
	≥3	44	50	0,41 [0,25; 0,68]	<0,001	
Wyjściowy wynik EDSS	≤3,5	508	491	0,44 [0,37; 0,52]	<0,001	p = 0,503
	>3,5	81	91	0,51 [0,34; 0,76]	<0,001	
Wyjściowa liczba zmian T2-zależnych	<9	67	52	0,94 [0,56; 1,57]	0,802	p = 0,003
	≥9	522	530	0,41 [0,35; 0,49]	<0,001	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	397	377	0,57 [0,47; 0,70]	<0,001	p = 0,0004
	≥1	192	205	0,30 [0,23; 0,40]	<0,001	
Płeć	K	442	420	0,48 [0,40; 0,57]	<0,001	p = 0,147
	M	147	162	0,36 [0,26; 0,51]	<0,001	
Wiek	<40	304	295	0,36 [0,29; 0,45]	<0,001	p = 0,004
	≥40	285	287	0,58 [0,46; 0,73]	<0,001	

a) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania Hutchinson 2009.

b) W ciągu roku przed skriningiem.

c) Obliczenia własne.

Tabela 38.

Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności

Kategoria	Podgrupa	NAT + IFNB (N)	IFNB + PLC (N)	HR [95% CI] ^a	p	Porównanie podgrup ^b
Liczba rzutów SM w wywiadzie	1	390	357	0,81 [0,60; 1,08]	0,156	p = 0,688
	2	153	174	0,74 [0,47; 1,15]	0,176	
	≥3	44	50	0,55 [0,23; 1,29]	0,168	
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	508	491	0,78 [0,61; 1,01]	0,059	p = 0,559
	≤3,5	81	91	0,64 [0,35; 1,18]	0,152	
Liczba zmian T2-zależnych	<9	67	52	1,70 [0,69; 4,18]	0,244	p = 0,071
	≥9	522	530	0,72 [0,56; 0,92]	0,008	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	397	377	0,90 [0,67; 1,20]	0,464	p = 0,087
	≥1	192	205	0,59 [0,40; 0,87]	0,007	
Płeć	K	442	420	0,73 [0,55; 0,97]	0,028	p = 0,419
	M	147	162	0,90 [0,59; 1,37]	0,627	
Wiek	<40	304	295	0,70 [0,51; 0,97]	0,035	p = 0,448
	≥40	285	287	0,84 [0,60; 1,18]	0,315	

a) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania Hutchinson 2009.

b) Obliczenia własne.

Tabela 39.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów progresji niesprawności

Kategoria	NAT + IFNB n (%)	IFNB + PLC n (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
z EDSS ≤3 do ≥4	28/459 (6%)	34/428 (8%)	0,75 [0,45; 1,26]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	0,187	Ś
z EDSS ≤5 do ≥6	18/588 (3%)	29/579 (5%)	0,60 [0,33; 1,09]	-0,02 [-0,04; 0,00]	NS	0,162	Ś

Tabela 40.

Analiza w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI po 2 latach

Kategoria	Podgrupa	Nb vs Nk	Liczba zmiany wzmożonych Gd ^a			Liczba zmiany T2-zależnych ^a			Liczba zmian T1-zależnych ^a		
			NAT + IFNB	IFNB + PLC	p (IS/NS) ^b	NAT + IFNB	IFNB + PLC	p (IS/NS) ^b	NAT + IFNB	IFNB + PLC	p (IS/NS) ^b
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^c	1	390 vs 357	0,1 (0,7)	0,7 (2,9)	≤0,001 (IS)	0,9 (2,3)	4,6 (7,1)	≤0,001 (IS)	2,2 (3,4)	3,4 (5,2)	≤0,001 (IS)
	2	153 vs 174	0,1 (0,4)	1,1 (3,8)	≤0,001 (IS)	0,9 (1,8)	6,4 (9,9)	≤0,001 (IS)	2,3 (3,6)	5,6 (9,8)	≤0,001 (IS)
	≥3	44 vs 50	0,0 (0,1)	1,6 (3,1)	bd (NS)	1,0 (1,4)	7,7 (12,8)	≤0,001 (IS)	3,4 (5,2)	3,9 (6,5)	bd (NS)
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	81 vs 91	0,0 (0,1)	1,2 (3,4)	≤0,001 (IS)	0,9 (1,4)	4,8 (9,0)	≤0,001 (IS)	3,3 (4,5)	3,4 (6,0)	bd (NS)
	≤3,5	508 vs 491	0,1 (0,6)	0,9 (3,2)	≤0,001 (IS)	0,9 (2,2)	5,5 (8,6)	≤0,001 (IS)	2,2 (3,5)	4,2 (7,2)	≤0,001 (IS)
Liczba zmian T2-zależnych	<9	67 vs 52	0,0 (0,1)	0,0 (0,2)	bd (NS)	0,1 (0,5)	0,7 (1,5)	≤0,01 (IS)	0,4 (0,8)	0,6 (1,1)	bd (NS)
	≥9	522 vs 530	0,1 (0,6)	1,0 (3,4)	≤0,001 (IS)	1,0 (2,2)	5,9 (9,0)	≤0,001 (IS)	2,6 (3,8)	4,4 (7,3)	≤0,001 (IS)
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	0	397 vs 377	0,1 (0,7)	0,4 (1,3)	≤0,001 (IS)	0,7 (2,0)	3,0 (4,9)	≤0,001 (IS)	1,7 (2,6)	2,8 (4,4)	≤0,001 (IS)
	≥1	192 vs 205	0,1 (0,4)	2,0 (5,0)	≤0,001 (IS)	1,3 (2,3)	9,8 (11,8)	≤0,001 (IS)	3,7 (4,9)	6,5 (9,9)	≤0,005 (IS)
Płeć	K	442 vs 420	0,1 (0,7)	0,9 (3,5)	≤0,001 (IS)	0,9 (2,2)	5,2 (8,7)	≤0,001 (IS)	4,0 (7,2)	4,0 (7,2)	bd (NS)
	M	147 vs 162	0,1 (0,3)	0,9 (2,4)	≤0,001 (IS)	0,9 (1,8)	5,8 (8,6)	≤0,001 (IS)	3,1 (4,9)	4,4 (6,5)	≤0,005 (IS)
Wiek	<40	304 vs 295	0,1 (0,8)	1,5 (4,3)	≤0,001 (IS)	1,0 (2,4)	7,5 (10,5)	≤0,001 (IS)	2,6 (4,0)	4,9 (8,3)	≤0,001 (IS)
	≥40	285 vs 287	0,1 (0,3)	0,4 (1,1)	≤0,001 (IS)	0,8 (1,8)	3,2 (5,5)	≤0,001 (IS)	2,1 (3,2)	3,2 (5,4)	≤0,001 (IS)

a) Zmiany wyrażone jako średnia (SD).

b) Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania Radue 2010.

c) W ciągu roku przed skringiem.

4.2.2. Bezpieczeństwo

Tabela 41.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Alergia sezonowa							
24	35/589 (6%)	23/582 (4%)	1,54 [0,90; 2,63]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	NS	Ś
Bezsennność							
24	106/589 (18%)	99/582 (17%)	1,07 [0,79; 1,45]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	NS	Ś
Biegunka inaczej niezdiagnozowana							
24	112/589 (19%)	99/582 (16%)	1,15 [0,85; 1,54]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	NS	Ś
Ból brzucha inaczej niezdiagnozowany							
24	35/589 (6%)	29/582 (5%)	1,20 [0,73; 2,00]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	NS	Ś
Ból głowy							
24	271/589 (46%)	256/582 (44%)	1,09 [0,86; 1,37]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS	NS	Ś
Ból mięśni							
24	77/589 (13%)	58/582 (10%)	1,36 [0,95; 1,95]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	NS	Ś
Ból w ramionach i nogach							
24	130/589 (22%)	122/582 (21%)	1,07 [0,81; 1,41]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	NS	Ś
Ból zatok							
24	29/589 (5%)	17/582 (3%)	1,72 [0,94; 3,17]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	NS	Ś
Depresja							
24	124/589 (21%)	105/582 (18%)	1,21 [0,91; 1,62]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	NS	Ś
Drżenia							
24	29/589 (5%)	17/582 (3%)	1,72 [0,94; 3,17]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	NS	Ś
Grypa							
24	100/589 (17%)	87/582 (15%)	1,16 [0,85; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	NS	Ś
Infekcje ogółem							
24	489/589 (83%)	471/582 (81%)	1,15 [0,86; 1,55]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,95	Ś
Infekcja górnych dróg oddechowych inaczej niezdiagnozowane							
24	100/589 (17%)	105/582 (18%)	0,93 [0,69; 1,26]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd	Ś
Infekcja dróg moczowych inaczej niezdiagnozowana							
24	106/589 (18%)	92/582 (19%)	1,17 [0,86; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd	Ś
Kaszel							
24	65/589 (11%)	52/582 (9%)	1,26 [0,86; 1,86]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	NS	Ś
Kurcze mięśni							

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
24	35/589 (6%)	29/582 (5%)	1,20 [0,73; 2,00]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	NS	Ś
Niepokój							
24	71/589 (12%)	47/582 (8%)	1,56 [1,06; 2,30]	0,04 [0,01; 0,07]	25 [13; 184]	≤0,01	W
Nudności							
24	100/589 (17%)	87/582 (15%)	1,16 [0,85; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	NS	Ś
Objawy grypopodobne							
24	118/589 (20%)	111/582 (19%)	1,06 [0,80; 1,42]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	NS	Ś
Obrzęk obwodowy							
24	29/589 (5%)	6/582 (1%)	4,97 [2,05; 12,07]	0,04 [0,02; 0,06]	25 [17; 51]	≤0,001	W
Przekrwienie zatok							
24	35/589 (6%)	17/582 (3%)	2,10 [1,16; 3,79]	0,03 [0,01; 0,05]	33 [18; 148]	≤0,01	W
Reakcje nadwrażliwości							
24	11/589 (2%)	2/582 (<1%)	5,52 [1,22; 25,01]	0,02 [0,003; 0,03]	65 [36; 301]	bd	W
Reakcje uogólnione po podaniu leku^a							
24	141/589 (24%)	116/582 (20%)	1,26 [0,96; 1,67]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS	0,11	Ś
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych inaczej niezdiagnozowane							
24	47/589 (8%)	41/582 (7%)	1,14 [0,74; 1,77]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	NS	Ś
Wymioty inaczej niezdiagnozowane							
24	41/589 (7%)	29/582 (5%)	1,43 [0,87; 2,33]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	NS	Ś
Zapalenie gardła							
24	41/589 (7%)	23/582 (4%)	1,82 [1,08; 3,07]	0,03 [0,00; 0,06]	33 [17; 241]	≤0,05	W
Zapalenie nosogardzieli							
24	230/589 (39%)	204/582 (35%)	1,19 [0,94; 1,51]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	NS	Ś
Zapalenie zatok inaczej niezdiagnozowane							
24	106/589 (18%)	87/582 (15%)	1,25 [0,92; 1,70]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	NS	Ś

a) Dowolne zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w ciągu 2 godz. od podania leku.

Tabela 42.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia^a

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	PLC + IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Depresja							
24	2/601 (0,3%)	1/595 (0,2%)	1,98 [0,18; 21,93]	0,00[-0,00; 0,01]	NS	0,58	
Infekcje ogółem							
24	16/589 (2,7%)	17/582 (2,9%)	0,93 [0,46; 1,85]	0,002 [-0,02; 0,02]	NS	0,36	
Infekcje układu moczowego - inaczej niezdiagnozowane							

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	PLC + IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
24	2/601 (0,3%)	1/595 (0,2%)	1,98 [0,18; 21,93]	0,00[-0,00; 0,01]	NS	0,58	
Kamica żółciowa							
24	11/601 (1,8%)	7/595 (1,2%)	1,57 [0,60; 4,07]	0,01 [-0,00; 0,02]	NS	0,36	
Nowotwór							
24	3/601 (0,5%)	5/595 (0,8%)	0,59 [0,14; 2,49]	0,00[-0,01; 0,01]	NS	0,54	
Myśli lub próby samobójcze							
24	0/601 (0%)	1/595 (0,2%)	0,33 [0,01; 8,10]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	0,47	
Reakcje alergiczne							
24	2/601 (0,3%)	3/595 (0,5%)	0,66 [0,11; 3,96]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	0,65	
Reakcje anafilaktyczne							
24	1/601 (0,2%)	1/595 (0,2%)	0,99 [0,06; 15,86]	-0,00[-0,00; 0,00]	NS	0,99	
Zapalenie płuc							
24	1/601 (0,2%)	1/595 (0,2%)	0,99 [0,06; 15,86]	-0,00 [-0,00; 0,00]	NS	0,99	

a) Raportowane jeżeli wystąpiły u ≥ 2 pacjentów w grupie NAT +IFNB.

Tabela 43.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zdarzeń kardiologicznych

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	PLC + IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Przyspieszony puls (> 120 uderzeń serca w ciągu 1 min. i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 uderzeń/min.)							
24	12/589 (2,0%)	22/582 (3,8%)	0,53[0,26; 1,08]	-0,02[-0,04; 0,00]	NS	0,08	
Spowolniony puls (< 50 uderzeń serca w ciągu 1 min. i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 uderzeń/min.)							
24	2/589 (0,3%)	4/582 (0,7%)	0,49[0,09; 2,70]	-0,00[-0,01; 0,00]	NS	0,41	
Wzrost ciśnienia skurczowego krwi (> 180 mmHg i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 mmHg)							
24	49/589 (8,3%)	37/582 (6,4%)	1,34[0,86; 2,08]	0,02[-0,01; 0,05]	NS	0,20	
Spadek ciśnienia skurczowego krwi (< 90 mmHg i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 mmHg)							
24	4/589 (0,7%)	1/582 (0,2%)	3,97[0,44; 35,65]	0,01[-0,00; 0,01]	NS	0,22	
Wzrost ciśnienia rozkurczowego krwi (> 105 mmHg i wzrost w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 mmHg)							
24	28/589 (4,8%)	26/582 (4,5%)	1,07 [0,62; 1,84]	0,003 [-0,02; 0,03]	NS	0,85	
Spadek ciśnienia rozkurczowego krwi (< 50 mmHg i spadek w porównaniu do poziomu przed badaniem o > 10 mmHg)							
24	13/589 (2,2%)	13/582 (2,2%)	0,99[0,45; 2,15]	-0,00[-0,02; 0,02]	NS	0,98	

5. WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH DLA KOMPparatorÓW

W analizie uwzględniono wyłącznie badania w których raportowano wyniki po 12 mies. i 24 mies. w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM oraz po 24 mies. w odniesieniu do pozostałych analizowanych punktów końcowych.

5.1. Wyniki porównania IFNB vs PLC

5.1.1. Rzuty choroby

Tabela 44.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Roczny wskaźnik rzutów ogółem									
IFNB MS	24	115	0,84 (bd)	112	1,27(bd)	-0,43 [-0,65; -0,21]	0,0001	ND	W
MSCRG	24	158	0,67 (bd)	143	0,82 (bd)	-0,15 [-0,29; -0,01]	0,04	ND	W
MSCRG ^a	24	85	0,61 (bd)	87	0,90 (bd)	-0,29 [-0,47; -0,11]	0,002	ND	Ś
Metaanaliza	24	273	0,74 (bd)	255	1,0 (bd)	-0,28 [-0,55; -0,004]	bd	p = 0,0345; I ² = 78%	W
Średnia liczba rzutów na pacjenta									
PRISMS	24	373	1,80 (bd)	187	2,56 (bd)	-0,76 [-1,29; -0,23]	<0,005	ND	W

a) Wyniki dotyczące pacjentów, którzy ukończyli 104 tyg. badania.

Tabela 45.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
Pacjenci wolni od rzutów SM									
PRISMS	12	153/373 (41%)	41/187 (22%)	2,48 [1,65; 3,71]	0,19 [0,11; 0,27]	6 [4; 9]	bd	ND	W
IFNB MS ^{ab}	12	58/124 (47%)	36/123 (29%)	2,12 [1,26; 3,59]	0,18 [0,06; 0,29]	6 [4; 18]	bd	ND	W
IFNB MS	24	36/115 (31%)	18/112 (16%)	2,38 [1,25; 4,51]	0,15 [0,04; 0,26]	7 [4; 23]	0,007	ND	Ś
MSCRG ^c	24	32/85 (38%)	23/87 (26%)	1,68 [0,88; 3,21]	0,11 [-0,03; 0,25]	NS	bd	ND	N
PRISMS	24	110/373 (29%)	30/187 (16%)	2,19 [1,40; 3,43]	0,13 [0,06; 0,20]	8 [5; 16]	bd	ND	W

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
Metaanaliza	12	211/497 (42%)	77/310 (25%)	2,34 [1,70; 3,23]	0,19 [-0,12; 0,25]	6 [4; 9]	bd	p = 0,6488; I ² = 0%	W
Metaanaliza	24	178/573 (31%)	71/386 (18%)	2,10 [1,53; 2,89]	0,13 [0,08; 0,19]	8 [6; 13]	bd	p = 0,7279; I ² = 0%	W
Pacjenci z 1 rzutem									
MSCRG ^c	24	26/85 (31%)	26/87 (30%)	1,03 [0,54; 1,98]	0,01 [-0,13; 0,14]	NS	bd	ND	Ś
Pacjenci z 2 rzutami									
MSCRG ^c	24	15/85 (18%)	10/87 (11%)	1,65 [0,70; 3,91]	0,06 [-0,04; 0,17]	NS	bd	ND	Ś
Pacjenci z ≥ 3 rzutami									
MSCRG ^c	24	12/85 (14%)	28/87 (32%)	0,35 [0,16; 0,74]	-0,18 [-0,30; -0,06]	5 [4; 18]	bd	ND	N
PRISMS	24	105/373 (28%)	84/187 (45%)	0,48 [0,33; 0,69]	-0,17 [-0,25; -0,08]	6 [4; 13]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	117/458 (26%)	112/274 (41%)	0,45 [0,32; 0,62]	-0,17 [-0,24; -0,10]	6 [5; 10]	bd	p = 4462; I ² = 0%	W
Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów									
PRISMS	24	151/373 (40%)	105/187 (56%)	0,53 [0,37; 0,76]	-0,16 [-0,24; -0,07]	7 [5; 15]	bd	ND	Ś

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

b) Dane z wykresu.

c) Wyniki dotyczące pacjentów, którzy ukończyli 104 tyg. badania.

5.1.2. Przebieg choroby wg EDSS

Tabela 46.

Definicje utrwalonej progresji niepełnosprawności ocenianych w badaniach dotyczących porównania IFNB z PLC

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Utrwalona progresja niesprawności	MSCRG	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwająca 24 tyg. (6 mies.)
	PRISMS	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwająca ≥ 12 tyg. (≥ 3 mies.)

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
Utrwalona progresja niesprawności wg EDSS										
PRISMS	≥12 tyg.	24	108/373 (29%)	69/187 (37%)	0,70 [0,48; 1,01]	-0,08 [-0,16; 0,004]	NS	0,049	ND	Ś
MSCRG ^a	≥24 tyg.	24	35/158 (22%)	50/143 (35%)	0,53 [0,32; 0,88]	-0,13 [-0,23; -0,03]	8 [5; 38]	0,02	ND	W
MSCRG ^b	≥24 tyg.	24	18/85 (21%)	29/87 (33%)	0,54 [0,27; 1,07]	-0,12 [-0,25; 0,01]	NS	bd	ND	Ś

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p	TH	G
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności										
PRISMS	≥12 tyg.	24	75/373 (20%)	32/187 (17%)	1,22 [0,77; 1,93]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS	0,36	ND	Ś
MSCRG ^b	≥24 tyg.	24	24/55 (44%)	14/56 (25%)	2,32 [1,04; 5,20]	0,19 [0,01; 0,36]	6 [3; 77]	bd	ND	Ś
Choroba stabilna lub poprawa niesprawności										
MSCRG ^b	x	24	37/55 (67%)	28/56 (50%)	2,06 [0,95; 4,44]	0,17 [-0,01; 0,35]	NS	bd	ND	N

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

b) Wyniki dotyczące pacjentów, którzy ukończyli 104 tyg. badania.

Tabela 48.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]				
Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS										
MSCRG ^a	24	55	0,2 (1,04)	56	0,61 (1,35)	-0,41 [-0,86; 0,04]	bd	ND	W	
PRISMS	24	373	0,04 (1,10)	187	0,30 (1,10)	-0,26 [-0,45; -0,07]	0,013	ND	W	
Metaanaliza	24	428	0,06 (1,09)	243	0,37 (1,17)	-0,28 [-0,46; -0,11]	bd	p = 0,1841; I ² = 43%	W	

a) Wyniki dotyczące pacjentów, którzy ukończyli 104 tyg. badania.

Tabela 49.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach)

Badanie	Kategoria	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS										
PRISMS ^a	EDSS ≤3,5	24	bd	0,21 (1,13)	bd	0,37 (1,18)	-0,16 [bd]	bd	ND	ND
PRISMS ^b	EDSS ≤3,5	24	bd	0,12 (1,27)	bd	0,37 (1,18)	-0,25 [bd]	bd	ND	ND
PRISMS ^a	EDSS >3,5	24	bd	0,69 (1,30)	bd	1,14 (1,59)	-0,45 [bd]	bd	ND	ND
PRISMS ^b	EDSS >3,5	24	bd	0,38 (1,15)	bd	1,14 (1,59)	-0,76 [bd]	bd	ND	ND

a) Wyniki dla IFN w dawce 6 MIU.

b) Wyniki dla IFN w dawce 12 MIU.

5.1.3. Zmiany w obrazie MRI

Tabela 50.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dichotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd									
MSCRG ^a	24	59/83 (71%)	47/82 (57%)	1,83 [0,96; 3,49]	0,14 [-0,01; 0,28]	NS	bd	ND	Ś

a) Dane dla pacjentów z dostępnymi wynikami MRI.

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

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd na pacjenta									
MSCRG ^a	24	83	0,80 (2,00)	82	1,65 (4,35)	-0,85 [-1,89; 0,19]	0,05	ND	Ś
Liczba nowych i powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych									
PRISMS	24	373	5,50 (bd)	187	12,80 (bd)	bd	bd	ND	ND
MSCRG ^a	24	78	3,20 (3,60)	80	4,80 (4,40)	-1,60 [-2,85; -0,35]	0,002	ND	W
Liczba nowych zmian T2-zależnych widocznych w obrazach MRI									
MSCRG ^a	24	78	2,0 (2,2)	80	3,2 (3,2)	-1,20 [-2,05; -0,35]	0,006	ND	Ś
PRISMS	24	336	3,59 (bd)	166	8,84 (bd)	bd	bd	ND	ND
Liczba powiększających się zmian T2 zależnych widocznych w obrazie MRI									
MSCRG ^a	24	78	1,2 (1,9)	80	1,6 (1,8)	-0,40 [-0,98; 0,18]	0,024	ND	W

a) Dane dla pacjentów z dostępnymi wynikami MRI.

5.1.4. Jakość życia

Tabela 52.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do jakości życia w podgrupie pacjentów o niskiej jakości życia (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Zmiana w całkowitej punktacji SIP									
MSCRG	24	30	-4,45 (8,10)	34	-0,13 (10,40)	-4,32 [-8,86; 0,22]	bd	ND	W
Zmiana w punktacji SIP Physical Dimension									

Badanie	OI [mies.]	IFNB		PLC		IFNB vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
MSCRG	24	30	-3,78 (8,10)	34	3,57 (14,30)	-7,35 [-12,96; -1,74]	bd	ND	W
Zmiana w punktacji SIP Psychosocial Dimension									
MSCRG	24	30	-5,86 (12,60)	34	-3,93 (11,40)	-1,93 [-7,85; 3,99]	bd	ND	W

5.1.5. Utrata z badania

Tabela 53.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do utraty z badania

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	TH	G
Utrata z badania ogółem									
IFNB MS	24	24/124 (19%)	23/123 (19%)	1,04 [0,55; 1,97]	0,01 [-0,09; 0,10]	NS	bd	ND	Ś
PRISMS	24	17/373 (5%)	10/187 (5%)	0,85 [0,38; 1,88]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	41/497 (8%)	33/310 (11%)	0,96 [0,58; 1,59]	0,003 [-0,04; 0,04]	NS	bd	p = 0,6864; I ² = 0%	Ś
Utrata z badania z powodu AEs									
PRISMS	24	5/373 (1%)	1/187 (1%)	2,53 [0,29; 21,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	bd	ND	W
MSCRG	24	7/158 (4%)	2/143 (15%)	3,27 [0,67; 16,00]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	bd	ND	Ś
IFNB MS	24	10/124 (8%)	1/123 (1%)	10,70 [1,35; 84,93]	0,07 [0,02; 0,12]	13 [8; 45]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	22/655 (3%)	4/453 (1%)	4,66 [1,60; 13,55]	0,03 [0,01; 0,05]	33 [21; 83]	bd	p = 0,5712; I ² = 0%	W

5.1.6. Zgony

Tabela 54.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do śmiertelności

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Zgony									
PRISMS	24	1/373 (<1%)	1/187 (1%)	0,50 [0,03; 8,04]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	1/158 (1%)	0/143 (0%)	2,73 [0,11; 67,63]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	2/531 (<1%)	1/330 (<1%)	1,13 [0,15; 8,26]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd	p = 0,4303; I ² = 0%	Ś

5.1.7. Bezpieczeństwo

5.1.7.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 55.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
AEs prowadzące do przerwania terapii									
PRISM	24	15/373 (4%)	2/187 (1%)	3,88 [0,88; 17,13]	0,03 [0,005; 0,05]	33 [18; 211]	bd	ND	W

5.1.7.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 56.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC do działań niepożądanych

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Anemia									
MSCRG	24	5/158 (3%)	1/143 (1%)	4,64 [0,54; 40,20]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	bd	ND	Ś
Biegunka									
MSCRG	24	25/158 (16%)	15/143 (10%)	1,60 [0,81; 3,18]	0,05 [-0,02; 0,13]	NS	0,23	ND	Ś
Ból głowy									
PRISMS	24	252/373 (68%)	118/187 (63%)	1,22 [0,84; 1,76]	0,04 [-0,04; 0,13]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	106/158 (67%)	82/143 (57%)	1,52 [0,95; 2,42]	0,10 [-0,01; 0,21]	NS	0,1	ND	Ś

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Metaanaliza	24	358/531 (67%)	200/330 (61%)	1,32 [0,99; 1,77]	0,06 [-0,002; 0,13]	NS	bd	p = 0,4708; I ² = 0%	Ś
Ból mięśni									
PRISMS	24	93/373 (25%)	37/187 (20%)	1,35 [0,88; 2,07]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	53/158 (34%)	21/143 (15%)	2,93 [1,66; 5,18]	0,19 [0,09; 0,28]	5 [3; 10]	<0,01	ND	W
IFNB MS	36	51/124 (41%)	30/123 (24%)	2,17 [1,26; 3,74]	0,17 [0,05; 0,28]	5 [3; 19]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	146/531 (27%)	58/330 (18%)	1,94 [0,91; 4,16]	0,12 [-0,02; 0,25]	NS	bd	p = 0,0323; I ² = 78%	Ś
Ból w miejscu iniekcji									
PRISMS	24	80/373 (21%)	26/187 (14%)	1,69 [1,04; 2,74]	0,08 [0,01; 0,14]	13 [7; 93]	bd	ND	W
Depresja									
PRISMS	24	83/373 (22%)	52/187 (28%)	0,74 [0,50; 1,11]	-0,06 [-0,13; 0,02]	NS	bd	ND	Ś
IFNB MS	36	21/124 (17%)	18/123 (15%)	1,19 [0,60; 2,36]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24–36	104/497 (21%)	70/310 (23%)	0,84 [0,59; 1,19]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	bd	p = 0,2462; I ² = 26%	Ś
Dreszcze									
PRISMS	24	35/373 (9%)	9/187 (5%)	2,05 [0,96; 4,36]	0,05 [0,003; 0,09]	21 [11; 324]	bd	ND	W
MSCRG	24	33/158 (21%)	10/143 (7%)	3,51 [1,66; 7,42]	0,14 [0,06; 0,21]	7 [4; 15]	<0,01	ND	W
Metaanaliza	24	68/531 (13%)	19/330 (6%)	2,68 [1,57; 4,57]	0,08 [0,04; 0,12]	12 [8; 23]	bd	p = 0,3202; I ² = 0%	W
Gorączka									
PRISMS	24	99/373 (27%)	30/187 (16%)	1,89 [1,20; 2,97]	0,10 [0,04; 0,17]	9 [5; 27]	bd	ND	W
MSCRG	24	37/158 (23%)	18/143 (13%)	2,12 [1,15; 3,93]	0,11 [0,02; 0,19]	9 [5; 43]	0,02	ND	W
Metaanaliza	24	136/531 (26%)	48/330 (15%)	1,97 [1,37; 2,84]	0,11 [0,05; 0,16]	9 [6; 19]	bd	p = 0,7662; I ² = 0%	W
Granulocytopenia									
PRISMS	24	51/373 (14%)	7/187 (4%)	4,07 [1,81; 9,16]	0,10 [0,06; 0,14]	10 [6; 18]	bd	ND	W
Inne poza zapaleniem reakcje skórne w miejscu iniekcji									
PRISMS	24	123/373 (33%)	24/187 (13%)	3,34 [2,07; 5,40]	0,20 [0,13; 0,27]	4 [3; 7]	bd	ND	W
Leukopenia									
PRISMS	24	65/373 (17%)	7/187 (4%)	5,43 [2,44; 12,09]	0,14 [0,09; 0,18]	7 [5; 11]	bd	ND	W

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Limfopenia									
PRISMS	24	91/373 (24%)	21/187 (11%)	2,55 [1,53; 4,26]	0,13 [0,07; 0,19]	7 [5; 14]	bd	ND	W
IFNB MS	36	99/124 (80%)	80/123 (65%)	2,13 [1,20; 3,78]	0,15 [0,04; 0,26]	6 [3; 26]	bd	ND	W
Metaanaliza	24–36	190/497 (38%)	101/310 (33%)	2,37 [1,62; 3,47]	0,14 [0,08; 0,19]	7 [5; 12]	bd	p = 0,6440; I ² = 0%	W
Neutropenia									
IFNB MS	36	21/124 (17%)	5/123 (4%)	4,81 [1,75; 13,22]	0,13 [0,05; 0,20]	7 [4; 18]	bd	ND	W
Nudności									
MSCRG	24	49/158 (31%)	32/143 (22%)	1,56 [0,93; 2,62]	0,09 [-0,01; 0,19]	NS	0,12	ND	Ś
Objawy grypopodobne									
PRISMS	24	215/373 (58%)	95/187 (51%)	1,32 [0,93; 1,88]	0,07 [-0,02; 0,16]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	96/158 (61%)	57/143 (40%)	2,34 [1,47; 3,71]	0,21 [0,10; 0,32]	4 [3; 10]	<0,01	ND	W
Metaanaliza	24	311/531 (59%)	152/330 (46%)	1,72 [0,98; 3,01]	0,13 [-0,003; 0,27]	NS	bd	p = 0,0537; I ² = 73%	Ś
Podwyższony poziom ALT									
PRISMS	24	88/373 (24%)	7/187 (4%)	7,94 [3,60; 17,53]	0,20 [0,15; 0,25]	5 [4; 6]	bd	ND	W
Samobójstwa/próby samobójcze									
PRISMS	24	6/373 (2%)	4/187 (2%)	0,75 [0,21; 2,68]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	0/158 (0%)	1/143 (1%)	0,30 [0,01; 7,42]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	6/531 (1%)	5/330 (2%)	0,64 [0,20; 2,06]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	bd	p = 0,6027; I ² = 0%	Ś
Stan zapalny w miejscu iniekcji									
PRISMS	24	246/373 (66%)	28/187 (15%)	11,00 [6,98; 17,34]	0,51 [0,44; 0,58]	1 [1; 2]	bd	ND	W
Zapalenie błony śluzowej nosa									
PRISMS	24	192/373 (51%)	112/187 (60%)	0,71 [0,50; 1,01]	-0,08 [-0,17; 0,002]	NS	bd	ND	Ś
Zmęczenie									
PRISMS	24	137/373 (37%)	67/187 (36%)	1,04 [0,72; 1,50]	0,01 [-0,08; 0,09]	NS	bd	ND	Ś
MSCRG	24	33/158 (21%)	18/143 (13%)	1,83 [0,98; 3,43]	0,08 [-0,001; 0,17]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	170/531 (32%)	85/330 (26%)	1,21 [0,88; 1,65]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	bd	p = 0,1249; I ² = 58%	Ś

5.2. Wyniki porównania GA vs PLC

5.2.1. Rzuty choroby

Tabela 57.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC odniesieniu do częstości rzutów choroby (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	GA		PLC		GA vs PLC	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Roczny wskaźnik rzutów ogółem									
Johnson 1995	24	125	0,59 (bd)	126	0,84 (bd)	-0,25 [bd]	bd	ND	ND
Średnia częstość rzutów ogółem / pacjenta									
Bornstein 1987	24	25	0,60 (bd)	23	2,70 (bd)	-2,1 [bd]	bd	ND	ND
Johnson 1995	24	125	1,19 (bd)	126	1,68 (bd)	-0,49 [-0,85; -0,13]	0,007	ND	W

Tabela 58.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu rzutów choroby (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
Pacjenci wolni od rzutów SM									
Bornstein 1987	24	14/25 (56%)	6/23 (26%)	3,61 [1,06; 12,22]	0,30 [0,03; 0,56]	4 [2; 30]	<0,001	ND	Ś
Johnson 1995	24	42/125 (34%)	34/126 (27%)	1,37 [0,80; 2,35]	0,07 [-0,05; 0,18]	NS	0,098	ND	Ś
Metaanaliza	24	56/150 (37%)	40/149 (27%)	1,61 [0,99; 2,63]	0,10 [-0,001; 0,21]	NS	bd	p = 0,1551; I ² = 51%	N
Pacjenci z wyłącznie 1 rzutem SM									
Bornstein 1987	24	7/25 (28%)	3/23 (13%)	2,59 [0,58; 11,56]	0,15 [-0,07; 0,37]	NS	bd	ND	N
Pacjenci z 2 rzutami SM									
Bornstein 1987	24	3/25 (12%)	2/23 (9%)	1,43 [0,22; 9,44]	0,03 [-0,14; 0,20]	NS	bd	ND	N
Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM									
Bornstein 1987 ^a	24	1/25 (4%)	5/23 (22%)	0,15 [0,02; 1,40]	-0,18 [-0,36; 0,01]	NS	<0,001	ND	N
Bornstein 1987	24	1/25 (4%)	12/23 (52%)	0,04 [0,00; 0,33]	-0,48 [-0,70; -0,26]	3 [2; 4]	bd	ND	Ś
Johnson 1995	24	23/125 (18%)	37/126 (29%)	0,54 [0,30; 0,98]	-0,11 [-0,21; -0,01]	10 [5; 198]	0,008	ND	W
Metaanaliza ^b	24	24/150 (16%)	49/149 (33%)	0,40 [0,23; 0,69]	-0,17 [-0,26; -0,07]	6 [4; 15]	bd	p = 0,0184; I ² = 82%	N

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
Pacjenci z rzutami choroby wymagającymi hospitalizacji									
Johnson 1995	24	14/125 (11%)	20/126 (16%)	0,67 [0,32; 1,39]	-0,05 [-0,13; 0,04]	NS	bd	ND	Ś

a) Pacjenci z wyłącznie 3 rzutami.

b) Zaprezentowano wyniki dla modelu stałego, gdyż wynik w modelu losowym był sprzeczny z wynikami poszczególnych badań (OR = 0,18 [0,01; 2,40]; RD = -0,28 [-0,65; 0,08]).

Tabela 59.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach)

Badanie	Kategoria	OI [mies.]	GA		PLC		GA vs PLC	p	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Częstość rzutów SM ogółem									
Bornstein 1987	EDSS 0-2	24	13	0,30 (bd)	10	2,7 (bd)	-2,40 [bd]	bd	ND
Johnson 1995	EDSS 0-2	24	125	0,96 (bd)	126	1,44 (bd)	-0,48 [bd]	bd	ND
Johnson 1995	EDSS 2-4	24	125	1,44 (bd)	126	1,85 (bd)	-0,41 [bd]	bd	ND
Bornstein 1987	EDSS 3-6	24	12	1,00 (bd)	13	2,7 (bd)	-1,7 [bd]	bd	ND
Johnson 1995	EDSS >4	24	125	1,76 (bd)	126	2,25 (bd)	-0,49 [bd]	bd	ND

5.2.2. Przebieg choroby wg EDSS

Tabela 60.

Definicje utrwalonej progresji SM w badaniach Bornstein 1987 i Johnson 1995

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Utrwalona progresja niesprawności	Bornstein 1987	Utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS
	Johnson 1995	

Tabela 61.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
Utrwalona progresja niesprawności										
Bornstein 1987	≥12 tyg.	24	5/25 (20%)	11/23 (48%)	0,27 [0,08; 0,98]	-0,28 [-0,54; -0,02]	4 [2; 48]	bd	ND	Ś
Johnson 1995	≥12 tyg.	24	26/125 (21%)	36/126 (29%)	0,66 [0,37; 1,17]	-0,08 [-0,18; 0,03]	NS	bd	ND	Ś

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	TH	G
Metaanaliza	≥12 tyg.	24	31/150 (21%)	47/149 (32%)	0,56 [0,33; 0,95]	-0,11 [-0,21; -0,01]	10 [5; 87]	bd	p = 0,2193 I ² = 34%	Ś
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności wg EDSS										
Bornstein 1987	≥12 tyg.	24	8/25 (32%)	3/23 (13%)	3,14 [0,72; 13,73]	0,19 [-0,04; 0,42]	NS	bd	ND	N
Johnson 1995	≥12 tyg.	24	31/125 (25%)	19/126 (15%)	1,86 [0,98; 3,50]	0,10 [-0,001; 0,20]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	≥12 tyg.	24	39/150 (26%)	22/149 (15%)	2,02 [1,13; 3,62]	0,11 [0,02; 0,20]	9 [5; 46]	bd	p = 0,5224 I ² = 0%	Ś
Choroba stabilna lub poprawa wg EDSS										
Bornstein 1987	≥12 tyg.	24	20/25 (80%)	12/23 (52%)	3,67 [1,02; 13,14]	0,28 [0,02; 0,54]	4 [2; 48]	bd	ND	N
Johnson 1995	≥12 tyg.	24	99/125 (79%)	90/126 (71%)	1,52 [0,85; 2,72]	0,08 [-0,03; 0,18]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	≥12 tyg.	24	119/150 (79%)	102/149 (68%)	1,78 [1,05; 3,00]	0,11 [0,01; 0,21]	10 [5; 87]	bd	p = 0,2192 I ² = 34%	N

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

Tabela 62.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmiany wyniku EDSS (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	GA		PLC		GA vs PLC	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS								
Bornstein 1987	24	25	-0,12 (bd)	23	0,74 (bd)	-0,86 [bd]	bd	ND
Johnson 1995	24	125	-0,05 (1,13)	126	0,21 (0,99)	-0,26 [-0,52; 0,003]	0,023	W

Tabela 63.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu przebiegu choroby wg EDSS ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach)

Badanie	Kategoria	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	Porównanie podgrup ^a	G
Progresja niesprawności wg EDSS										
Bornstein 1987	EDSS 0-2	24	2/13 (15%)	7/10 (70%)	0,08 [0,01; 0,59]	-0,55 [-0,89; -0,20]	2 [2; 5]	0,033	p = 0,099	Ś
Bornstein 1987	EDSS 3-6	24	3/12 (25%)	4/13 (31%)	0,75 [0,13; 4,36]	-0,06 [-0,41; 0,29]	NS	bd		Ś
Choroba stabilna wg EDSS										
Bornstein 1987	EDSS 0-2	24	5/13 (38%)	2/10 (20%)	2,50 [0,37; 16,89]	0,18 [-0,18; 0,55]	NS	ND	p = 0,562	N
Bornstein 1987	EDSS 3-6	24	7/12 (58%)	7/13 (54%)	1,20 [0,25; 5,84]	0,04 [-0,34; 0,43]	NS	ND		N
Poprawa stopnia niesprawności wg EDSS										
Bornstein 1987	EDSS 0-2	24	6/13 (46%)	1/10 (10%)	7,71 [0,75; 79,77]	0,36 [0,03; 0,69]	3 [2; 31]	bd	p = 0,228	N
Bornstein 1987	EDSS 3-6	24	2/12 (17%)	2/13 (15%)	1,10 [0,13; 9,34]	0,01 [-0,28; 0,30]	NS	bd		N

a) Obliczenia własne.

5.2.3. Zmiany w obrazie MRI

Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia pacjentów leczonych octanem glatirameru w porównaniu z placebo dla okresu obserwacji 24 mies.

5.2.4. Jakość życia

Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia pacjentów leczonych octanem glatirameru w porównaniu z placebo dla okresu obserwacji 24 mies.

5.2.5. Utrata z badania

Tabela 64.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do utraty z badania

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Utrata z badania ogółem									
Johnson 1995	24	19/125 (15%)	17/126 (13%)	1,15 [0,57; 2,33]	0,02 [-0,07; 0,10]	NS	bd	ND	Ś
Utrata z badania z powodu SAEs									
Johnson 1995	24	2/125 (2%)	0/126 (0%)	5,12 [0,24; 107,76]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	bd	ND	Ś

5.2.6. Bezpieczeństwo

5.2.6.1. Działania niepożądane ogółem

Nie odnaleziono danych dotyczących działań niepożądanych ogółem u pacjentów leczonych octanem glatirameru w porównaniu z placebo dla okresu obserwacji 24 mies.

5.2.6.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 65.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Ból głowy									
Bornstein 1987	24	8/25 (32%)	9/23 (39%)	0,73 [0,22; 2,40]	-0,07 [-0,34; 0,20]	NS	bd	ND	N
Bóle stawów									
Bornstein 1987	24	10/25 (40%)	9/23 (39%)	1,04 [0,33; 3,30]	0,01 [-0,27; 0,29]	NS	bd	ND	N
Dolegliwości żołądkowo-jelitowe									
Bornstein 1987	24	3/25 (12%)	5/23 (22%)	0,49 [0,10; 2,34]	-0,10 [-0,31; 0,11]	NS	bd	ND	N
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione									
Johnson 1995	24	19/125 (15%)	4/126 (3%)	5,47 [1,80; 16,58]	0,12 [0,05; 0,19]	8 [5; 19]	bd	ND	Ś
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (uderzenia gorąca bez bólu klatki piersiowej)									
Johnson 1995	24	6/125 (5%)	2/126 (2%)	3,13 [0,62; 15,80]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS	bd	ND	N
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (ból w klatce piersiowej bez uderzeń gorąca)									
Johnson 1995	24	6/125 (5%)	2/126 (2%)	3,13 [0,62; 15,80]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS	bd	ND	Ś
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (ból w klatce piersiowej i uderzenia gorąca)									
Johnson 1995	24	7/125 (6%)	0/126 (0%)	16,01 [0,90; 283,45]	0,06 [0,01; 0,10]	17 [10; 75]	bd	ND	Ś
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (rozdrażnienie)									
Johnson 1995	24	2/125 (2%)	2/126 (2%)	1,01 [0,14; 7,27]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	bd	ND	Ś
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (duszność)									
Johnson 1995	24	16/125 (13%)	2/126 (2%)	9,10 [2,05; 40,48]	0,11 [0,05; 0,17]	8 [5; 20]	bd	ND	W

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (1 epizod)									
Johnson 1995	24	10/125 (8%)	4/126 (3%)	2,65 [0,81; 8,69]	0,05 [-0,01; 0,10]	NS	bd	ND	Ś
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (2 epizody)									
Johnson 1995	24	4/125 (3%)	0/126 (0%)	9,37 [0,50; 175,89]	0,03 [-0,002; 0,07]	NS	bd	ND	Ś
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (3 epizody)									
Johnson 1995	24	3/125 (2%)	0/126 (0%)	7,23 [0,37; 141,40]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	ND	Ś
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (4 epizody)									
Johnson 1995	24	1/125 (1%)	0/126 (0%)	3,05 [0,12; 75,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	bd	ND	Ś
Samoograniczające się, krótkotrwałe reakcje uogólnione (7 epizodów)									
Johnson 1995	24	1/125 (1%)	0/126 (0%)	3,05 [0,12; 75,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	bd	ND	Ś
Nudności									
Bornstein 1987	24	6/25 (24%)	4/23 (17%)	1,50 [0,36; 6,18]	0,07 [-0,16; 0,29]	NS	bd	ND	N
Omdlenia									
Bornstein 1987	24	5/25 (20%)	3/23 (13%)	1,67 [0,35; 7,93]	0,07 [-0,14; 0,28]	NS	bd	ND	N
Palpitacje									
Bornstein 1987	24	6/25 (24%)	3/23 (13%)	2,11 [0,46; 9,64]	0,11 [-0,11; 0,33]	NS	bd	ND	N
Johnson 1995	24	6/125 (5%)	0/126 (0%)	13,76 [0,77; 246,94]	0,05 [0,01; 0,09]	20 [11; 127]	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	12/150 (8%)	3/149 (2%)	4,04 [1,14; 14,37]	0,06 [0,01; 0,11]	17 [9; 107]	bd	p = 0,2372; I ² = 28%	Ś
Nadmierne pocenie									
Bornstein 1987	24	7/25 (28%)	6/23 (26%)	1,10 [0,31; 3,95]	0,02 [-0,23; 0,27]	NS	bd	ND	N
Co najmniej 1 reakcja w miejscu iniekcji									
Johnson 1995	24	113/125 (90%)	74/126 (59%)	6,62 [3,31; 13,23]	0,32 [0,22; 0,42]	3 [2; 4]	bd	ND	W

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Reakcje w miejscu iniekcji - ból									
Bornstein 1987	24	23/25 (92%)	8/23 (35%)	21,56 [4,02; 115,75]	0,57 [0,35; 0,79]	1 [1; 2]	<0,001	ND	Ś
Johnson 1995	24	80/125 (64%)	46/126 (37%)	3,09 [1,85; 5,17]	0,27 [0,16; 0,39]	3 [2; 6]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	103/150 (69%)	54/149 (36%)	6,89 [1,05; 45,09]	0,41 [0,12; 0,70]	2 [1; 8]	bd	p = 0,0298; I ² = 79%	Ś
Reakcje w miejscu iniekcji - martwica skóry									
Johnson 1995	24	0/125 (0%)	0/126 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	ND	ND
Reakcje w miejscu iniekcji - naciek									
Johnson 1995	24	33/125 (26%)	10/126 (8%)	4,16 [1,95; 8,88]	0,18 [0,09; 0,28]	5 [3; 10]	bd	ND	Ś
Reakcje w miejscu iniekcji - obrzęk									
Johnson 1995	24	71/125 (57%)	16/126 (13%)	9,04 [4,80; 17,02]	0,44 [0,34; 0,55]	2 [1; 2]	bd	ND	Ś
Reakcje w miejscu iniekcji - opuchlizna									
Bornstein 1987	24	22/25 (88%)	4/23 (17%)	34,83 [6,91; 175,65]	0,71 [0,51; 0,91]	1,4 [1,1; 2,0]	<0,001	ND	Ś
Reakcje w miejscu iniekcji - stwardnienie									
Johnson 1995	24	24/125 (19%)	1/126 (1%)	29,70 [3,95; 223,35]	0,18 [0,11; 0,25]	5 [3; 8]	bd	ND	W
Reakcje w miejscu iniekcji - świąd									
Bornstein 1987	24	16/25 (64%)	5/23 (22%)	6,40 [1,77; 23,11]	0,42 [0,17; 0,68]	2 [1; 5]	<0,01	ND	Ś
Johnson 1995	24	48/125 (38%)	5/126 (4%)	15,09 [5,75; 39,57]	0,34 [0,25; 0,44]	2 [2; 3]	bd	ND	W
Metaanaliza	24	64/150 (43%)	10/149 (7%)	11,79 [5,50; 25,28]	0,36 [0,27; 0,44]	2 [2; 3]	bd	p = 0,2897; I ² = 11%10,78%	W
Reakcje w miejscu iniekcji - wybroczyny									
Johnson 1995	24	27/125 (22%)	45/126 (36%)	0,50 [0,28; 0,87]	-0,14 [-0,25; -0,03]	8 [4; 33]	bd	ND	W
Reakcje w miejscu iniekcji - zaczerwienienie									
Bornstein 1987	24	19/25 (76%)	11/23 (48%)	3,45 [1,01; 11,81]	0,28 [0,02; 0,55]	3 [1; 56]	bd	ND	Ś

Badanie	OI [mies.]	GA n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Reakcje w miejscu iniekcji - zapalenie									
Johnson 1995	24	34/125 (27%)	8/126 (6%)	5,51 [2,43; 12,48]	0,21 [0,12; 0,30]	4 [3; 8]	bd	ND	W
Reakcje w miejscu iniekcji - pozostałe									
Bornstein 1987	24	9/25 (36%)	8/23 (35%)	1,05 [0,32; 3,45]	0,01 [-0,26; 0,28]	NS	bd	ND	N
Senność									
Bornstein 1987	24	5/25 (20%)	6/23 (26%)	0,71 [0,18; 2,74]	-0,06 [-0,30; 0,18]	NS	bd	ND	N
Skurcze									
Bornstein 1987	24	3/25 (12%)	2/23 (9%)	1,43 [0,22; 9,44]	0,03 [-0,14; 0,20]	NS	bd	ND	N
Utrata apetytu									
Bornstein 1987	24	5/25 (20%)	3/23 (13%)	1,67 [0,35; 7,93]	0,07 [-0,14; 0,28]	NS	bd	ND	N
Wymioty									
Bornstein 1987	24	1/25 (4%)	1/23 (4%)	0,92 [0,05; 15,56]	0,00 [-0,12; 0,11]	NS	bd	ND	N
Wysypka									
Bornstein 1987	24	6/25 (24%)	4/23 (17%)	1,50 [0,36; 6,18]	0,07 [-0,16; 0,29]	NS	bd	ND	N
Zaparcia									
Bornstein 1987	24	10/25 (40%)	7/23 (30%)	1,52 [0,46; 5,04]	0,10 [-0,17; 0,36]	NS	bd	ND	N
Zawroty głowy									
Bornstein 1987	24	10/25 (40%)	7/23 (30%)	1,52 [0,46; 5,04]	0,10 [-0,17; 0,36]	NS	bd	ND	N
Pozostałe AEs									
Bornstein 1987	24	7/25 (28%)	4/23 (17%)	1,85 [0,46; 7,40]	0,11 [-0,13; 0,34]	NS	bd	ND	N

5.3. Wyniki porównania IFNB vs GA

5.3.1. Rzuty choroby

Tabela 66.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów SM (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		GA		IFNB vs GA	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Roczny wskaźnik rzutów ogółem									
BEYOND	24	888	0,36 (bd)	445	0,34 (bd)	0,02 [-0,13; 0,17]	0,79	ND	Ś
Calabrese 2012	24	93	0,45 (0,60)	48	0,50 (0,40)	-0,10 [-0,27; 0,07]	0,880	ND	Ś
REGARD	24	386	0,30 (bd)	378	0,29 (bd)	0,01 [-0,08; 0,10]	0,828	ND	Ś
Metaanaliza	24	1367	bd	871	bd	0,00 [-0,068; 0,07]	bd	p = 0,7934; I ² = 0%	Ś
Roczny wskaźnik poważnych rzutów SM									
BEYOND	24	888	0,19 (bd)	445	0,18 (bd)	0,01 [-0,01; 0,03]	0,36	ND	Ś
Roczny wskaźnik rzutów wymagających podania sterydów									
REGARD	24	386	0,19 (bd)	378	0,17 (bd)	0,02 [-0,03; 0,07]	0,386	ND	Ś

Tabela 67.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do rzutów choroby (dane dichotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Pacjenci wolni od rzutów SM									
BEYOND	24 ^a	515/888 (58%)	263/445 (59%)	0,96 [0,76; 1,20]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	0,72	ND	Ś
REGARD	12	287/386 (74%) ^{ab}	272/378 (72%) ^{ab}	1,13 [0,82; 1,56]	0,02 [-0,04; 0,09]	NS	bd	ND	Ś
	24	260/386 (67%) ^a	246/378 (65%) ^a	1,11 [0,82; 1,49]	0,02 [-0,04; 0,09]	NS	0,64	ND	Ś
	24	239/386 (62%)	234/378 (62%)	1,00 [0,75; 1,34]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	0,96	ND	Ś
Metaanaliza	24	775/1274 (59%)	509/823 (60%)	1,01 [0,84; 1,21]	0,00 [-0,04; 0,05]	NS	bd	p = 0,4455; I ² = 0%	Ś
Pacjenci z poważnymi rzutami SM									
BEYOND	24	240/888 (27%) ^a	120/445 (27%) ^a	1,00 [0,78; 1,30]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	0,56	ND	Ś
Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów									
BEYOND	24	309/888 (34%)	144/445 (32%)	1,12 [0,88; 1,42]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	0,43	ND	Ś

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

b) Dane z wykresu.

5.3.2. Przebieg choroby wg EDSS

Tabela 68.

Definicje utrwalonej progresji niesprawności w badaniach BEYOND i REGARD

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Utrwalona progresja niesprawności	BEYOND	Utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS
	REGARD ^a	Utrzymująca się przez 6 mies. progresja wg skali EDSS definiowana jako wzrost $\geq 1,5$ punkt względem wartości początkowej równej 0 lub wzrost o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej wynoszącej 0,5–4,5 lub wzrost o 0,5 punktu względem wartości początkowej wynoszącej ≥ 5

a) Ocena punktu końcowego w protokole badania została zaplanowana po okresie 3 mies., jednak ze względu na fakt, że rzadko wykonywano pomiary analizę przeprowadzono dla 6 mies. (analiza *post hoc*).

Tabela 69.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do progresji niesprawności wg EDSS (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania progresji	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrwalona progresja niesprawności									
BEYOND^a	≥12 tyg.	24	186/888 (21%)	89/445 (20%)	1,06 [0,80; 1,41]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	0,68	Ś
REGARD^b	≥24 tyg.	24	45/386 (12%)	33/378 (9%)	1,38 [0,86; 2,22]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	0,117	Ś

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

b) Analiza *post hoc*.

Tabela 70.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do progresji niesprawności wg EDSS (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		GA		IFNB vs GA	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS									
Calabrese 2012	24	93	0,20 (0,45)	48	0,30 (0,50)	-0,10 [-0,27; 0,07]	NS	ND	Ś

5.3.3. Zmiany w obrazie MRI

Tabela 71.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dichotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd								
REGARD	24	186/230 (81%)	154/230 (67%)	2,09 [1,36; 3,20]	0,14 [0,06; 0,22]	8 [5; 17]	0,0005	W
Brak nowych hipointensywnych zmian T1-zależnych w obrazie MRI								
REGARD	24	173/230 (75%)	162/230 (70%)	1,27 [0,84; 1,92]	0,05 [-0,03; 0,13]	NS	0,29	Ś
Brak nowych i powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI								
REGARD	24	93/230 (40%)	86/230 (37%)	1,14 [0,78; 1,65]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS	0,51	Ś

Tabela 72.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	IFNB		GA		IFNB vs GA	p	TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd									
BEYOND	24	888	0,90 (bd)	445	1,20 (bd)	-0,30 [-0,68; 0,08]	0,12	ND	Ś
Calabrese 2012	24	93	0,95 (0,95)	48	1,10 (1,00)	-0,15 [-0,49; 0,19]	bd	ND	Ś
REGARD ^b	24	230	0,24 (bd)	230	0,41 (bd)	-0,17 [-0,26; -0,08]	0,0002	ND	W
REGARD ^{ab}	24	161	0,32 (1,45)	174	0,30 (0,98)	0,02 [-0,25; 0,29]	bd	ND	S
Metaanaliza ^c	24	981	bd	493	bd	-0,22 [-0,47; 0,04]	bd	p = 0,5645; I ² = 0%	Ś
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w obrazach MRI									
BEYOND	24	888	3,30 (bd)	445	4,60 (bd)	-1,30 [-2,30; -0,30]	0,011	ND	Ś
Calabrese 2012	24	93	1,25 (1,05)	48	1,20 (1,00)	0,05 [-0,30; 0,40]	bd	ND	Ś
REGARD	24	230	0,67 (bd)	230	0,82 (bd)	-0,15 [-0,37; 0,07]	0,18	bd	S
REGARD ^a	24	161	0,77 (2,28)	150	0,58 (1,50)	0,19 [-0,23; 0,61]	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	1211	bd	723	bd	-0,22 [-0,65; 0,20]	bd	p = 0,0438; I ² = 68%	W

a) Wartości przyrostowe.

b) Na pacjenta na skan.

c) W metaanalizie nie uwzględniono badania REGARD.

Tabela 73.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	Jednostka	IFNB		GA		IFNB vs GA	p	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Objętość ognisk widocznych po wzmocnieniu Gd									
BEYOND	24	mm ³	888	0,12 (bd)	445	0,14 (bd)	-0,02 [-0,04; -0,004]	0,017	Ś

Badanie	OI [mies.]	Jednostka	IFNB		GA		IFNB vs GA	p	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Zmiana objętości ognisk widocznych po wzmocnieniu Gd									
REGARD	24	mm ³	230	-164,30 (bd)	230	-162,60 (bd)	-1,70 [-5,83; 2,43]	0,42	Ś
Zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych									
BEYOND	24	[%]	888	19,00 (bd)	445	25,00 (bd)	-6,00 [-9,02; -2,98]	0,0001	W
REGARD	24	mm ³	230	-2416,90 (bd)	230	-1583,50 (bd)	-833,90 [-1974,99; 307,19]	0,26	Ś
Zmiana objętości ognisk w obrazie MRI T1-zależnych									
BEYOND	24	[%]	888	23,10 (bd)	445	40,60 (bd)	-17,50 [-100,66; 65,66]	0,68	Ś
REGARD	24	mm ³	230	-667,00 (bd)	230	-377,30 (bd)	-289,70 [-826,31; 246,91]	0,29	Ś

5.3.4. Jakość życia

Nie odnaleziono badań, w których raportowano dane na temat jakości życia.

5.3.5. Utrata z badania

Tabela 74.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do utraty z badania (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Utrata z badania ogółem									
BEYOND	24	113/899 (13%)	74/448 (17%)	0,73 [0,53; 0,999]	-0,04 [-0,08; 0,001]	NS	bd	ND	Ś
Calabrese 2012	24	17/110 (15%)	7/55 (13%)	1,25 [0,49; 3,23]	0,03 [-0,08; 0,14]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	130/1009 (13%)	81/503 (16%)	0,77 [0,57; 1,04]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	bd	p = 0,2844; I ² = 13%	Ś
Utrata z badania z powodu AE									
BEYOND	24	13/888 (1%)	8/445 (2%)	0,81 [0,33; 1,97]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	bd	ND	Ś

5.3.6. Bezpieczeństwo

5.3.6.1. Działania niepożądane ogółem

W badaniach dla porównania IFNB vs GA nie raportowano danych dotyczących odsetka pacjentów z dowolnym zdarzeniem niepożądanym.

Tabela 75.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Ciężkie AEs									
BEYOND	24	100/888 (11%)	57/445 (13%)	0,86 [0,61; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	bd	ND	Ś
REGARD	24	29/381 (8%)	27/375 (7%)	1,06 [0,62; 1,83]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	bd	ND	Ś
Metaanaliza	24	129/1269 (10%)	84/820 (10%)	0,92 [0,68; 1,23]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	bd	p = 0,5311; I ² = 0%	Ś
AEs prowadzące do przerwania terapii									
REGARD	24	23/381 (6%)	19/375 (5%)	1,20 [0,64; 2,25]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	ND	Ś

5.3.6.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 76.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do szczegółowych działań niepożądanych (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Bezsennaść									
BEYOND	24	102/888 (11%)	29/445 (7%)	1,86 [1,21; 2,86]	0,05 [0,02; 0,08]	20 [12; 53]	bd	ND	W
Ból głowy									
BEYOND	24	280/888 (32%)	122/445 (27%)	1,22 [0,95; 1,57]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS	0,13	ND	Ś
REGARD	24	74/381 (19%)	35/375 (9%)	2,34 [1,52; 3,60]	0,10 [0,05; 0,15]	9[6; 19]	<0,0001	ND	W
Metaanaliza	24	354/1269 (28%)	157/820 (19%)	1,65 [0,87; 3,12]	0,07 [0,01; 0,13]	14 [7; 91]	bd	p = 0,0103; I ² = 85%	W
Ból mięśni									
REGARD	24	22/381 (6%)	8/375 (2%)	2,81 [1,24; 6,40]	0,04 [0,01; 0,06]	27 [15; 113]	0,01	ND	W

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Ból nóg i ramion									
BEYOND	24	95/888 (11%)	57/445 (13%)	0,82 [0,57; 1,16]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	0,27	ND	Ś
Ból w plecach									
BEYOND	24	103/888 (12%)	51/445 (11%)	1,01 [0,71; 1,45]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	1,0	ND	Ś
REGARD	24	25/381 (7%)	26/375 (7%)	0,94 [0,53; 1,66]	0,00 [-0,04; 0,03]	NS	0,9	ND	Ś
Metaanaliza	24	128/1269 (10%)	77/820 (9%)	0,99 [0,73; 1,34]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	bd	p = 0,8320; I ² = 0%	Ś
Bóle stawów									
BEYOND	24	121/888 (14%)	49/445 (11%)	1,27 [0,90; 1,82]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	0,19	ND	Ś
REGARD	24	18/381 (5%)	22/375 (6%)	0,80 [0,42; 1,51]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	0,52	ND	Ś
Metaanaliza	24	139/1269 (11%)	71/820 (9%)	1,14 [0,84; 1,55]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	bd	p = 0,2061; I ² = 37%	Ś
Depresja									
BEYOND	24	151/888 (17%)	64/445 (14%)	1,22 [0,89; 1,68]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	0,24	ND	Ś
REGARD	24	30/381 (8%)	22/375 (6%)	1,37 [0,78; 2,42]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,32	ND	Ś
Metaanaliza	24	181/1269 (14%)	86/820 (10%)	1,25 [0,95; 1,65]	0,02 [-0,005; 0,05]	NS	bd	p = 0,7246; I ² = 0%	Ś
Drętwienie									
BEYOND	24	122/888 (14%)	69/445 (16%)	0,87 [0,63; 1,20]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	0,41	ND	Ś
Duszność									
REGARD	24	4/381 (1%)	22/375 (6%)	0,17 [0,06; 0,50]	-0,05 [-0,07; -0,02]	21 [14; 45]	0,0002	ND	W

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Gorączka									
BEYOND	24	80/888 (9%)	20/445 (4%)	2,10 [1,27; 3,48]	0,05 [0,02; 0,07]	22 [13; 54]	0,003	ND	W
REGARD	24	23/381 (6%)	14/375 (4%)	1,66 [0,84; 3,27]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	0,18	ND	Ś
Metaanaliza	24	103/1269 (8%)	34/820 (4%)	1,95 [1,30; 2,91]	0,04 [0,02; 0,06]	27 [17; 61]	bd	p = 0,5794; I ² = 0%	W
Grypa									
BEYOND	24	96/888 (11%)	46/445 (10%)	1,05 [0,73; 1,52]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	0,85	ND	Ś
REGARD	24	18/381 (5%)	22/375 (6%)	0,80 [0,42; 1,51]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	0,52	ND	Ś
Metaanaliza	24	114/1269 (9%)	68/820 (8%)	0,98 [0,71; 1,35]	0,00 [-0,03; 0,02]	NS	bd	p = 0,4604; I ² = 0%	Ś
Hipestezja									
BEYOND	24	78/888 (9%)	45/445 (10%)	0,86 [0,58; 1,26]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	0,42	ND	Ś
≥1 hospitalizacja z powodu SM									
BEYOND	24	178/888 (20%)	87/445 (19%)	1,03 [0,77; 1,37]	0,00 [-0,04; 0,05]	NS	0,89	ND	Ś
Infekcje górnych dróg oddechowych									
BEYOND	24	79/888 (9%)	48/445 (11%)	0,81 [0,55; 1,18]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	bd	ND	Ś
REGARD	24	15/381 (4%)	27/375 (7%)	0,53 [0,28; 1,01]	-0,03 [-0,07; 0,00002]	NS	0,06	ND	Ś
Metaanaliza	24	94/1269 (7%)	75/820 (9%)	0,72 [0,52; 1,00]	-0,02 [-0,05; 0,0003]	NS	bd	p = 0,2672; I ² = 19%	Ś
Infekcje układu moczowego									
BEYOND	24	91/888 (10%)	47/445 (11%)	0,97 [0,67; 1,40]	0,00 [-0,04; 0,03]	NS	0,85	ND	Ś
REGARD	24	17/381 (4%)	20/375 (5%)	0,83 [0,43; 1,61]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	0,62	ND	Ś
Metaanaliza	24	108/1269 (9%)	67/820 (8%)	0,93 [0,67; 1,29]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	bd	p = 0,6916; I ² = 0%	Ś

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Myśli samobójcze									
BEYOND	24	98/888 (11%)	49/445 (11%)	1,00 [0,70; 1,44]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	bd	ND	Ś
Niepokój									
REGARD	24	21/381 (6%)	11/375 (3%)	1,93 [0,92; 4,06]	0,03 [-0,003; 0,05]	NS	0,1	ND	Ś
Nudności									
BEYOND	24	83/888 (9%)	49/445 (11%)	0,83 [0,57; 1,21]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	0,33	ND	Ś
REGARD	24	25/381 (7%)	28/375 (7%)	0,87 [0,50; 1,52]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	0,67	ND	Ś
Metaanaliza	24	108/1269 (9%)	77/820 (9%)	0,84 [0,62; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	bd	p = 0,8991; I ² = 0%	Ś
Objawy grypopodobne									
BEYOND	24	359/888 (40%)	25/445 (6%)	11,40 [7,45; 17,44]	0,35 [0,31; 0,39]	2 [2; 3]	<0,0001	ND	W
REGARD	24	119/381 (31%)	5/375 (1%)	33,61 [13,55; 83,39]	0,30 [0,25; 0,35]	3 [2; 3]	<0,0001	ND	W
Metaanaliza	24	478/1269 (38%)	30/820 (4%)	18,14 [6,29; 52,36]	0,33 [0,28; 0,37]	3 [2; 3]	bd	p = 0,0328; I ² = 78%	W
Podniesiony poziom ALP									
REGARD	24	19/381 (1,5%)	13/375 (3%)	1,46 [0,71; 3,00]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	bd	ND	Ś
Podniesiony poziom kinazy kreatyninowej									
REGARD	24	12/381 (3%)	6/375 (5%)	2,00 [0,74; 5,39]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	bd	ND	Ś
Reakcje w miejscu iniekcji ogółem									
BEYOND	24	194/888 (22%)	107/445 (24%)	0,88 [0,67; 1,16]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	0,37	ND	Ś

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Reakcje w miejscu iniekcji – ból									
BEYOND	24	74/888 (8%)	74/445 (17%)	0,46 [0,32; 0,64]	-0,08 [-0,12; -0,04]	13 [9; 23]	<0,0001	ND	W
REGARD	24	47/381 (12%)	53/375 (14%)	0,85 [0,56; 1,30]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	0,52	ND	Ś
Metaanaliza	24	121/1269 (10%)	127/820 (15%)	0,62 [0,33; 1,14]	-0,05 [-0,12; 0,01]	NS	bd	p = 0,0235; I ² = 81%	Ś
Reakcje w miejscu iniekcji – jakakolwiek reakcja									
BEYOND	24	427/888 (48%)	259/445 (58%)	0,67 [0,53; 0,84]	-0,10 [-0,16; -0,04]	10 [7; 23]	0,0005	ND	W
Reakcje w miejscu iniekcji – krwiał									
REGARD	24	33/381 (9%)	38/375 (10%)	0,84 [0,52; 1,37]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS	0,54	ND	Ś
Reakcje w miejscu iniekcji – reakcja natychmiastowa									
REGARD	24	0/381 (0%)	19/375 (5%)	0,02 [0,001; 0,40]	-0,05 [-0,07; -0,03]	20 [14; 36]	<0,0001	ND	W
Reakcje w miejscu iniekcji – obrzęk									
BEYOND	24	162/888 (18%)	79/445 (18%)	1,03 [0,77; 1,39]	0,00 [-0,04; 0,05]	NS	0,88	ND	Ś
REGARD	24	121/381 (32%)	114/375 (30%)	1,07 [0,78; 1,45]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS	0,7	ND	Ś
Metaanaliza	24	283/1269 (22%)	193/820 (24%)	1,05 [0,85; 1,30]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	bd	p = 0,8900; I ² = 0%	Ś
Reakcje w miejscu iniekcji – opuchlizna									
BEYOND	24	10/888 (1%)	16/445 (4%)	0,31 [0,14; 0,68]	-0,02 [-0,04; -0,01]	41 [24; 166]	0,005	ND	W
REGARD	24	4/381 (1%)	42/375 (11%)	0,08 [0,03; 0,24]	-0,10 [-0,14; -0,07]	10 [8; 15]	<0,0001	ND	W
Metaanaliza	24	14/1269 (1%)	58/820 (7%)	0,17 [0,04; 0,62]	-0,06 [-0,14; 0,02]	NS	bd	p = 0,0446; I ² = 75%	Ś

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Reakcje w miejscu iniekcji – podrażnienie									
BEYOND	24	11/888 (1%)	13/445 (3%)	0,42 [0,19; 0,94]	-0,02 [-0,03; 0,0004]	NS	0,047	ND	Ś
REGARD	24	9/381 (2%)	25/375 (7%)	0,34 [0,16; 0,74]	-0,04 [-0,07; -0,01]	24 [14; 74]	0,005	ND	W
Metaanaliza	24	20/1269 (2%)	38/820 (5%)	0,37 [0,21; 0,65]	-0,03 [-0,04; -0,01]	37 [24; 88]	bd	p = 0,7162; I ² = 0%	W
Reakcje w miejscu iniekcji – stwardnienie									
BEYOND	24	7/888 (1%)	20/445 (4%)	0,17 [0,07; 0,40]	-0,04 [-0,06; -0,02]	27 [18; 59]	<0,0001	ND	W
Reakcje w miejscu iniekcji – świąd									
BEYOND	24	11/888 (1%)	34/445 (8%)	0,15 [0,08; 0,30]	-0,06 [-0,09; -0,04]	16 [12; 27]	<0,0001	ND	W
REGARD	24	8/381 (2%)	75/375 (20%)	0,09 [0,04; 0,18]	-0,18 [-0,22; -0,14]	6 [5; 8]	<0,0001	ND	W
Metaanaliza	24	19/1269 (1%)	109/820 (13%)	0,11 [0,07; 0,18]	-0,11 [-0,13; -0,09]	10 [8; 12]	bd	p = 0,2635; I ² = 20%	W
Samobójstwa									
REGARD	24	1/381 (0%)	0/375 (0%)	2,96 [0,12; 72,91]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	bd	ND	Ś
Wzrost poziomu ALT									
BEYOND	24	99/888 (11%)	16/445 (4%)	3,36 [1,96; 5,78]	0,08 [0,05; 0,10]	13 [9; 20]	<0,0001	ND	W
REGARD	24	21/381 (6%)	5/375 (1%)	4,32 [1,61; 11,57]	0,04 [0,02; 0,07]	23 [14; 62]	0,002	ND	W
Metaanaliza	24	120/1269 (9%)	21/820 (3%)	3,56 [2,21; 5,72]	0,06 [0,04; 0,08]	16 [12; 23]	bd	p = 0,6639; I ² = 0%	W
Wzrost poziomu AST									
BEYOND	24	76/888 (9%)	11/445 (2%)	3,69 [1,94; 7,02]	0,06 [0,04; 0,08]	16 [11; 26]	<0,0001	ND	W
Wzrost poziomu GGT									
BEYOND	24	57/888 (6%)	4/445 (1%)	7,56 [2,73; 20,98]	0,06 [0,04; 0,07]	18 [13; 27]	<0,0001	ND	W

Badanie	OI [mies.]	IFNB n/N (%)	GA n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT(H) [95% CI]	p	TH	G
Zapalenie nosogardzieli									
BEYOND	24	162/888 (18%)	107/445 (24%)	0,70 [0,53; 0,93]	-0,06 [-0,11; -0,01]	18 [10; 92]	0,014	ND	W
REGARD	24	34/381 (9%)	44/375 (12%)	0,74 [0,46; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	0,23	ND	Ś
Metaanaliza	24	196/1269 (15%)	151/820 (18%)	0,71 [0,56; 0,91]	-0,05 [-0,08; -0,01]	22 [13; 77]	bd	p = 0,8727; I ² = 0%	W
Zapalenie zatok									
REGARD	24	18/381 (5%)	29/375 (8%)	0,59 [0,32; 1,08]	-0,03 [-0,06; 0,004]	NS	0,1	ND	Ś
Zmęczenie									
BEYOND	24	193/888 (22%)	95/445 (21%)	1,02 [0,78; 1,35]	0,00 [-0,04; 0,05]	NS	0,89	ND	Ś
Zmiany poziomu ALT									
REGARD	24	29/381 (8%)	9/375 (2%)	3,35 [1,56; 7,18]	0,05 [0,02; 0,08]	19 [12; 46]	bd	ND	W
Zmiany poziomu AST									
REGARD	24	37/381 (10%)	16/375 (4%)	2,41 [1,32; 4,42]	0,05 [0,02; 0,09]	18 [11; 54]	bd	ND	W

5.4. Wyniki porównania FNG vs PLC

5.4.1. Rzuty choroby

Tabela 77.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Roczny wskaźnik rzutów ogółem^a								
FREEDOMS	24	425	0,18 (0,37)	418	0,40 (0,68)	-0,22 [-0,29; -0,15]	<0,001	W
FREEDOMS II	24	358	0,21 (bd)	355	0,40 (bd)	-0,19 [-0,27; -0,11]	<0,0001	W
Metaanaliza	24	783	0,19 (bd)	773	0,40 (bd)	-0,21 [-0,26; -0,15]	p = 0,5912; I ² = 0%	W
Roczny wskaźnik rzutów ogółem z uwzględnieniem rzutów niepotwierdzonych								
FREEDOMS	24	425	0,29 (0,47)	418	0,62 (0,88)	-0,33 [-0,43; -0,23]	<0,001	Ś
FREEDOMS	24 ^b	420	0,29 (0,52)	414	0,64 (0,99)	-0,35 [-0,46; -0,24]	<0,001	Ś
Roczny wskaźnik rzutów poważnych								
FREEDOMS	24	425	0,012 (bd)	418	0,044 (bd)	-0,03 [-0,05; -0,01]	<0,001	W
FREEDOMS II	24	358	0,05 (bd)	355	0,09 (bd)	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,012	Ś
Metaanaliza	24	783	0,03 (bd)	773	0,07 (bd)	-0,03 [-0,05; -0,02]	p = 0,6681; I ² = 0%	W
Roczny wskaźnik rzutów wymagających podania sterydów								
FREEDOMS	24	425	0,167 (bd)	418	0,384 (bd)	-0,22 [-0,35; -0,09]	<0,001	W
FREEDOMS II	24	358	0,12 (bd)	355	0,30 (bd)	-0,18 [-0,29; -0,07]	<0,001	W
Metaanaliza	24	783	0,15 (bd)	773	0,35 (bd)	-0,20 [-0,28; -0,11]	p = 0,6659; I ² = 0%	W
Roczny wskaźnik rzutów wymagających hospitalizacji								
FREEDOMS	24	425	0,072 (bd)	418	0,178 (bd)	-0,11 [-0,17; -0,04]	<0,001	W

W przypadku metaanalizy podano wartość p oraz I² dla parametru OR.

a) Analiza w odniesieniu do rzutów potwierdzonych.

b) Analiza PP.

Tabela 78.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Pacjenci wolni od rzutów SM								
FREEDOMS ^a	12 ^b	337/425 (79%)	255/418 (61%)	2,45 [1,80; 3,32]	0,18 [0,12; 0,24]	6 [5; 9]	bd	Ś
FREEDOMS ^a	24	299/425 (70%)	191/418 (46%)	2,82 [2,12; 3,74]	0,25 [0,18; 0,31]	5 [4; 6]	<0,001	W

Badanie	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
FREEDOMS II	24	265/358 (74%)	200/355 (56%)	2,21 [1,61; 3,03]	0,18 [0,11; 0,25]	6 [5; 10]	bd	W
Metaanaliza	24	564/783 (72%)	391/773 (51%)	2,53 [2,05; 3,12]	0,21 [0,17; 0,26]	5 [4; 6]	p = 0,2587; I ² = 22%	W
Pacjenci z ciężkimi rzutami SM^c								
FREEDOMS	24	4/425 (<1%)	1/418 (<1%)	3,96 [0,44; 35,60]	0,01 [-0,003; 0,02]	NS	bd	Ś
FREEDOMS II	24	1/358 (<1%)	3/355 (1%)	0,33 [0,03; 3,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	bd	Ś
Metaanaliza	24	5/783 (<1%)	4/773 (<1%)	1,24 [0,33; 4,62]	0,001 [-0,01; 0,01]	NS	p = 0,1222; I ² = 58%	Ś

W przypadku metaanalizy podano wartość p oraz I² dla parametru OR.

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

b) Dane z wykresu.

c) Raportowane jako działania niepożądane, uwzględniając rzuty bądź dowolne pogorszenie SM.

Tabela 79.
Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na prośbę EMA

Populacja	Podgrupa	Definicja
SOT	Podgrupa A	Pacjenci, leczeni IFNB w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, u których w czasie roku poprzedzającego udział w badaniu występowała taka sama lub większa liczba rzutów niż w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania
	Podgrupa B^a	Pacjenci, leczeni LMPCh w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, u których w czasie roku poprzedzającego udział w badaniu występowała taka sama lub większa liczba rzutów niż w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania
	Podgrupa C	Pacjenci, leczeni IFNB w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, u których wystąpił ≥ 1 rzutów w ciągu ostatniego roku, oraz u których stwierdzono obecność ≥ 1 powiększających się zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd lub ≥ 9 zmian T2-zależnych na początku badania
	Podgrupa D^a	Pacjenci, leczeni LMPCh w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, u których wystąpił ≥ 1 rzutów w ciągu ostatniego roku, oraz u których stwierdzono obecność ≥ 1 powiększających się zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd lub ≥ 9 zmian T2-zależnych na początku badania
RES	Podgrupa E	Pacjenci wcześniej nieleczeni, z szybko postępującą chorobą definiowaną jako obecność ≥ 2 rzutów w ciągu roku przed rozpoczęciem badania oraz ≥ 1 powiększającej się zmiany po wzmocnieniu gadolinem przed rozpoczęciem badania

a) Definicja zmodyfikowana przez EMA – modyfikacja polegała na uwzględnieniu leczenia wszystkimi LMPCh a nie tylko IFNB.

Tabela 80. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów w badaniu FREEDOMS

Kategoria	Podgrupa	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	Porównanie podgrup	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Aktywność choroby	Grupa A*	24 mies.	57	0,19 (0,35)	52	0,66 (0,85)	-0,47 [-0,72; -0,22]	bd	p = 0,703	W
	Grupa B*	24 mies.	84	0,22 (0,39)	80	0,57 (0,78)	-0,35 [-0,54; -0,16]	bd		W
	Grupa C*	24 mies.	60	0,24 (0,44)	54	0,63 (0,85)	-0,39 [-0,64; -0,14]	bd		W
	Grupa D*	24 mies.	90	0,26 (0,47)	79	0,54 (0,73)	-0,28 [-0,47; -0,09]	bd		W
	Grupa E*	24 mies.	48	0,24 (0,43)	37	0,74 (0,92)	-0,50 [-0,82; -0,18]	bd		W
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^a (rok przed skriningiem)	>1	24 mies.	160	0,26 (0,45)	155	0,70 (0,85)	-0,44 [-0,59; -0,29]	bd	p = 0,002	W
	≤1	24 mies.	265	0,19 (0,33)	263	0,36 (0,54)	-0,17 [-0,25; -0,09]	bd		W
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^a (2 lata przed skriningiem)	>2	24 mies.	109	0,31 (0,48)	117	0,61 (0,80)	-0,30 [-0,47; -0,13]	bd	p = 0,844	W
	2	24 mies.	188	0,21 (0,38)	172	0,47 (0,67)	-0,26 [-0,37; -0,15]	bd		W
	1	24 mies.	127	0,14 (0,29)	129	0,38 (0,55)	-0,24 [-0,35; -0,13]	bd		W
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	24 mies.	62	0,24 (0,41)	72	0,71 (0,91)	-0,47 [-0,70; -0,24]	bd	p = 0,053	W
	≤3,5	24 mies.	363	0,21 (0,39)	346	0,44 (0,62)	-0,23 [-0,31; -0,15]	bd		W
Objętość zmian T2-zależnych ^a	>3300 mm ³	24 mies.	212	0,28 (0,44)	210	0,58 (0,77)	-0,30 [-0,42; -0,18]	bd	p = 0,360	W
	≤3300 mm ³	24 mies.	212	0,15 (0,30)	206	0,38 (0,58)	-0,23 [-0,32; -0,14]	bd		W
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem ^a	≥1	24 mies.	161	0,28 (0,45)	154	0,70 (0,88)	-0,42 [-0,58; -0,26]	bd	p = 0,009	W
	0	24 mies.	263	0,18 (0,33)	262	0,36 (0,54)	-0,18 [-0,26; -0,10]	bd		W
Wcześniejsza terapia ^b	Leczeni	24 mies.	181	0,28 (0,48)	169	0,53 (0,73)	-0,25 [-0,38; -0,12]	bd	p = 0,620	W

Kategoria	Podgrupa	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	Porównanie podgrup	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
	Nieleczeni	24 mies.	244	0,17 (0,32)	249	0,46 (0,64)	-0,29 [-0,38; -0,20]	bd	p = 0,306	W
	Nieleczeni IFNB	24 mies.	298	bd	303	bd	0,39 [0,30; 0,51] ^c	bd		W
	Leczeni IFNB	24 mies.	127	bd	115	bd	0,53 [0,37; 0,77] ^c	bd		W
Utrata z badania z powodu braku skuteczności	TAK	24 mies.	41	bd	38	bd	0,31 [0,16; 0,60]	bd	p = 0,349	W
	NIE	24 mies.	383	bd	380	bd	0,46 [0,37; 0,58]	bd		W
Płeć	Mężczyźni	24 mies.	129	0,18 (0,38)	120	0,56 (0,75)	-0,38 [-0,53; -0,23]	bd	p = 0,065	W
	Kobiety	24 mies.	296	0,23 (0,39)	298	0,45 (0,62)	-0,22 [-0,30; -0,14]	bd		W
Wiek	>40 r.ż.	24 mies.	143	0,28 (0,49)	156	0,37 (0,54)	-0,09 [-0,21; 0,03]	bd	p = 0,0003	Ś
	≤40 r.ż.	24 mies.	282	0,18 (0,34)	262	0,56 (0,78)	-0,38 [-0,48; -0,28]	bd		W

*) Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na prośbę EMA zamieszczono w Tabeli 79.

a) W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów dla których możliwa była kategoryzacja.

b) Pacjentów uznawano za wcześniej leczonych jeśli kiedykolwiek przed rozpoczęciem badania otrzymywali LMPCh.

c) Stosunek współczynników ARR wyniki na podstawie danych z publikacji.

Tabela 81. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów w badaniu FREEDOMS II

Kategoria	Podgrupa	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	Porównanie podgrup	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Liczba rzutów SM w wywiadzie (rok przed skriningiem)	0	24 mies.	bd	0,12	bd	0,40	ND	0,087	bd	Ś
	1	24 mies.	bd	0,19	bd	0,35	ND	<0,001		Ś
	≥2	24 mies.	bd	0,27	bd	0,50	ND	0,003		Ś
Liczba rzutów SM w wywiadzie	>5	24 mies.	bd	0,30	bd	0,67	ND	0,184	bd	Ś
	2–3	24 mies.	bd	0,25	bd	0,48	ND	<0,001		Ś

Kategoria	Podgrupa	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	Porównanie podgrup	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
(2 lata przed skringiem)	1	24 mies.	bd	0,15	bd	0,27	ND	0,036		Ś
Wyjściowy wynik EDSS	≥3,0	24 mies.	bd	0,27	bd	0,43	ND	0,019	bd	Ś
	<3,0	24 mies.	bd	0,18	bd	0,39	ND	<0,001		Ś
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem ^a	≥3	24 mies.	bd	0,24	bd	0,65	ND	<0,001		Ś
	1–2	24 mies.	bd	0,26	bd	0,36	ND	0,203	bd	Ś
	0	24 mies.	bd	0,18	bd	0,37	ND	<0,001		Ś
Wcześniejsza terapia	Leczeni	24 mies.	bd	0,23	bd	0,41	ND	<0,001	bd	Ś
	Nieleczeni	24 mies.	bd	0,15	bd	0,36	ND	0,005		Ś
Płeć	Mężczyźni	24 mies.	bd	0,22	bd	0,35	ND	0,092	bd	Ś
	Kobiety	24 mies.	bd	0,21	bd	0,41	ND	<0,001		Ś
Wiek	>40 r.ż.	24 mies.	bd	0,18	bd	0,30	ND	0,013	bd	Ś
	≤40 r.ż.	24 mies.	bd	0,23	bd	0,48	ND	<0,001		Ś

Tabela 82.
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutu SM^a w badaniu FREEDOMS

Kategoria	Podgrupa	FNG (N)	PLC (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] ^b	p	Porównanie podgrup	G
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^b (rok przed skriningiem)	>1	160	155	0,37 [0,27; 0,51]	<0,0001	ND	Ś
	≤1	265	263	0,52 [0,39; 0,69]	<0,0001		Ś
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^a (2 lata przed skriningiem)	>2	109	117	0,50 [0,34; 0,72]	0,0003	ND	Ś
	2	188	172	0,45 [0,32; 0,63]	<0,0001		Ś
	1	127	129	0,37 [0,24; 0,58]	<0,0001		Ś
Wyjściowy wynik EDSS	≤3,5	363	346	0,48 [0,38; 0,60]	<0,0001	ND	Ś
	>3,5	62	72	0,34 [0,20; 0,58]	<0,0001		Ś
Objętość zmian T2-zależnych ^a	≤3300 mm ³	212	206	0,40 [0,29; 0,57]	<0,0001	ND	Ś
	>3300 mm ³	212	210	0,47 [0,36; 0,63]	<0,0001		Ś
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem ^a	0	263	262	0,48 [0,36; 0,65]	<0,0001	ND	Ś
	≥1	161	154	0,40 [0,29; 0,55]	<0,0001		Ś
Wcześniejsza terapia ^c	TAK	181	169	0,54 [0,39; 0,74]	<0,0001	ND	Ś
	NIE	244	249	0,36 [0,27; 0,49]	<0,0001		Ś
Płeć	K	296	298	0,50 [0,39; 0,65]	<0,0001	ND	Ś
	M	129	120	0,33 [0,22; 0,50]	<0,0001		Ś
Wiek	≤40	282	262	0,33 [0,25; 0,43]	<0,0001	ND	Ś
	>40	143	156	0,76 [0,54; 1,09]	0,13		Ś

a) Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania Devonshire 2012.

b) W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów dla których możliwa była kategoryzacja.

c) Pacjentów uznawano za wcześniej leczonych jeśli kiedykolwiek przed rozpoczęciem badania otrzymywali LMPCh.

5.4.2. Przebieg choroby wg EDSS

Tabela 83.
Definicje progresji lub poprawy niesprawności wg EDSS w badaniu FREEDOMS

Punkt końcowy	Definicja
Utrwalona progresja niesprawności	Potwierdzony po 3 mies. (12 tyg.) wzrost punktacji wg EDSS o 1,0 lub o 0,5 pkt. jeśli poziom wyjściowy EDSS był równy 5,5, przy braku rzutów w czasie oceny oraz u pacjentów z wszystkimi pomiarami EDSS
Utrzymująca się progresja niesprawności	Utrzymujący się przez okres 24 mies. lub do momentu zakończenia udziału w badaniu wzrost punktacji w skali EDSS przy pomiarach dokonywanych co 3 lub 6 mies.
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności	Potwierdzony po 3 mies. (12 tyg.) spadek punktacji w skali EDSS o $\geq 0,5$ (A) lub $\geq 1,0$ (B) względem wartości początkowej u pacjentów z wynikiem $< 5,5$

Tabela 84.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania progresji	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrwalona progresja niesprawności^a								
FREEDOMS	≥ 12 tyg.	75/425 (18%)	101/418 (24%)	0,67 [0,48; 0,94]	-0,07 [-0,12; -0,01]	16 [9; 97]	0,03	W
FREEDOMS	≥ 24 tyg.	53/425 (12%)	79/418 (19%)	0,61 [0,42; 0,89]	-0,06 [-0,11; -0,02]	16 [9; 66]	0,01	W

a) Skumulowane prawdopodobieństwo wg Kaplan-Meiera.

Tabela 85.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane dychotomiczne)

Badanie	Okres dokonywania pomiaru	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrzymująca się progresja niesprawności^a								
FREEDOMS	co 3 mies.	bd/425	bd/418	HR = 0,61 [bd]	bd	bd	$\leq 0,01$	Ś
FREEDOMS	co 6 mies.	bd/425	bd/418	HR = 0,60 [bd]	bd	bd	0,01	Ś
FREEDOMS II	3 mies.	bd	bd	HR = 0,83 [0,61; 1,12]	bd	bd	0,227	Ś
FREEDOMS II	6 mies.	bd	bd	HR = 0,72 [0,48; 1,07]	bd	bd	0,101	Ś

a) Skumulowane prawdopodobieństwo wg Kaplan-Meiera.

Tabela 86.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby w badaniu FREEDOMS

Okres dokonywania pomiaru	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	HR [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności						
6 mies. (A)	bd	bd	1,53 [1,05; 2,22]	bd	0,028	W
6 mies. (B)	bd	bd	1,42 [0,97; 2,07]	bd	0,071	Ś

Tabela 87.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS								
FREEDOMS	24	425	0,00 (0,88)	418	0,13 (0,94)	-0,13 [-0,25; -0,01]	0,002	W
FREEDOMS II	24	358	0,05 (1,02)	355	0,06 (1,20)	-0,01 [-0,17; 0,15]	0,945	Ś
Metaanaliza	24	783	0,02 (0,95)	773	0,10 (1,07)	-0,09 [-0,18; 0,01]	p = 0,2464; I ² = 26%	Ś

W przypadku metaanalizy podano wartość p oraz I² dla parametru OR.

Tabela 88. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utrwalonej przez 12 tyg. progresji (dane dychotomiczne) w badaniu FREEDOMS

Kategorie	Podgrupa	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p	Porównanie podgrup	G
Aktywność choroby*	Grupa A	24 mies.	9/57 (16%)	13/52 (25%)	0,56 [0,22; 1,45]	-0,09 [-0,24; 0,06]	NS	bd	p = 0,997	Ś
	Grupa B	24 mies.	13/84 (15%)	20/80 (25%)	0,55 [0,25; 1,20]	-0,10 [-0,22; 0,03]	NS	bd		Ś
	Grupa C	24 mies.	10/60 (17%)	13/54 (24%)	0,63 [0,25; 1,59]	-0,07 [-0,22; 0,07]	NS	bd		Ś
	Grupa D	24 mies.	14/90 (16%)	21/79 (27%)	0,51 [0,24; 1,09]	-0,11 [-0,23; 0,01]	NS	bd		Ś
	Grupa E	24 mies.	7/48 (15%)	8/37 (22%)	0,62 [0,20; 1,90]	-0,07 [-0,24; 0,10]	NS	bd		Ś
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^a (rok przed skriningiem)	>1	24 mies.	27/160 (17%)	38/155 (25%)	0,63 [0,36; 1,09]	-0,08 [-0,17; 0,01]	NS	bd	p = 0,766	Ś
	≤1	24 mies.	48/265 (18%)	63/263 (24%)	0,70 [0,46; 1,07]	-0,06 [-0,13; 0,01]	NS	bd		Ś
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^a (2 lata przed skriningiem)	>2	24 mies.	16/109 (15%)	34/117 (29%)	0,42 [0,22; 0,82]	-0,14 [-0,25; -0,04]	7 [5; 27]	bd	p = 0,161	W
	2	24 mies.	36/188 (19%)	42/172 (24%)	0,73 [0,44; 1,21]	-0,05 [-0,14; 0,03]	NS	bd		Ś
	1	24 mies.	24/127 (19%)	24/129 (19%)	1,02 [0,54; 1,91]	0,00 [-0,09; 0,10]	NS	bd		Ś
Wyjściowy wynik EDSS	>3,5	24 mies.	10/62 (16%)	26/72 (36%)	0,34 [0,15; 0,78]	-0,20 [-0,34; -0,06]	6 [3; 18]	bd	p = 0,069	W
	≤3,5	24 mies.	65/363 (18%)	75/346 (22%)	0,79 [0,54; 1,14]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	bd		Ś
Objętość zmian T2-zależnych ^a	>3300 mm ³	24 mies.	39/212 (18%)	59/210 (28%)	0,58 [0,36; 0,91]	-0,10 [-0,18; -0,02]	11 [6; 60]	bd	p = 0,312	W
	≤3300 mm ³	24 mies.	36/212 (17%)	41/206 (20%)	0,82 [0,50; 1,35]	-0,03 [-0,10; 0,05]	NS	bd		Ś
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem ^a	≥1	24 mies.	27/161 (17%)	40/154 (26%)	0,57 [0,33; 0,99]	-0,09 [-0,18; -0,002]	11 [6; 529]	bd	p = 0,441	W
	0	24 mies.	48/263 (18%)	60/262 (23%)	0,75 [0,49; 1,15]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS	bd		Ś
Wcześniejsza terapia ^b	Leczeni	24 mies.	36/181 (20%)	40/169 (24%)	0,80 [0,48; 1,33]	-0,04 [-0,12; 0,05]	NS	bd	p = 0,377	Ś
	Nieleczeni	24 mies.	39/244 (16%)	61/249 (24%)	0,59 [0,37; 0,92]	-0,09 [-0,16; -0,01]	12 [7; 69]	bd		W
Płeć	Mężczyźni	24 mies.	17/129 (13%)	30/120 (25%)	0,46 [0,24; 0,88]	-0,12 [-0,22; -0,02]	9 [5; 48]	bd	p = 0,196	W
	Kobiety	24 mies.	57/296 (19%)	71/298 (24%)	0,76 [0,51; 1,13]	-0,05 [-0,11; 0,02]	NS	bd		Ś

Kategorie	Podgrupa	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p	Porównanie podgrup	G
Wiek	>40 r.ż.	24 mies.	31/143 (22%)	45/156 (29%)	0,68 [0,40; 1,16]	-0,07 [-0,17; 0,03]	NS	bd	p = 0,903	Ś
	≤40 r.ż.	24 mies.	45/282 (16%)	55/262 (21%)	0,71 [0,46; 1,11]	-0,05 [-0,12; 0,01]	NS	bd		Ś

*) Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na prośbę EMA zamieszczono w Tabeli 79

a) W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów dla których możliwa była kategoryzacja.

b) Pacjentów uznawano za wcześniej leczonych jeśli kiedykolwiek przed rozpoczęciem badania otrzymywali LMPCh

Tabela 89

Wyniki analizy w podgrupach dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności^a w badaniu FREEDOMS

Kategoria	Podgrupa	FNG (N)	PLC (N)	HR [95% CI] ^b	p	Porównanie podgrup ^d
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^b (rok przed skriningiem)	>1	160	155	0,62 [0,37; 1,05]	0,075	p = 0,716
	≤1	265	263	0,70 [0,47; 1,03]	0,070	
Liczba rzutów SM w wywiadzie ^a (2 lata przed skriningiem)	>2	109	117	0,40 [0,21; 0,77]	0,0058	p = 0,227
	2	188	172	0,71 [0,44; 1,13]	0,15	
	1	127	129	0,84 [0,46; 1,52]	0,56	
Wyjściowy wynik EDSS	≤3,5	363	346	0,77 [0,55; 1,09]	0,15	p = 0,054
	>3,5	62	72	0,32 [0,14; 0,73]	0,0066	
Objętość zmian T2-zależnych ^a	≤3300 mm ³	212	206	0,85 [0,53; 1,36]	0,50	p = 0,257
	>3300 mm ³	212	210	0,59 [0,38; 0,90]	0,015	
Wyjściowa liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem ^a	0	263	262	0,75 [0,50; 1,11]	0,14	p = 0,565
	≥1	161	154	0,62 [0,37; 1,04]	0,071	
Wcześniejsza terapia ^c	TAK	181	169	0,70 [0,43; 1,14]	0,15	p = 0,746
	NIE	244	249	0,63 [0,41; 0,95]	0,030	
Płeć	K	296	298	0,77 [0,53; 1,10]	0,15	p = 0,116
	M	129	120	0,43 [0,22; 0,81]	0,0097	
Wiek	≤40	282	262	0,68 [0,45; 1,02]	0,062	p = 0,791
	>40	143	156	0,74 [0,46; 1,19]	0,22	

GRADE: średni.

a) Wyniki analizy przeprowadzonej na podstawie estymacji Kaplana-Meiera przez autorów badania Devonshire 2012.

b) W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów dla których możliwa była kategoryzacja.

c) Pacjentów uznawano za wcześniej leczonych jeśli kiedykolwiek przed rozpoczęciem badania otrzymywali LMPCh.

d) Obliczenia własne.

5.4.3. Zmiany w obrazie MRI

Tabela 90.

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

Badanie	OI [mies.]	FNG 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^a								
FREEDOMS	24	331/369 (90%)	216/332 (65%)	4,68 [3,12; 7,01]	0,25 [0,19; 0,31]	5 [4; 6]	<0,001	W
Brak zmian T1-zależnych w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd^a								
FREEDOMS II	24	234/269 (87%)	167/256 (65%)	3,56 [2,30; 5,52]	0,22 [0,15; 0,29]	5 [4; 7]	<0,0001	W
Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazach MRI^a								

Badanie	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
FREEDOMS	24	187/370 (51%)	72/339 (21%)	3,79 [2,72; 5,27]	0,29 [0,23; 0,36]	4 [3; 5]	<0,001	W
FREEDOMS II	24	133/264 (50%)	65/251 (26%)	2,91 [2,00; 4,21]	0,24 [0,16; 0,33]	5 [4; 7]	<0,0001	W
Metaanaliza	24	320/634 (50%)	137/590 (23%)	3,37 [2,64; 4,32]	0,27 [0,22; 0,33]	4 [4; 5]	p = 0,294 9; I ² = 9%	W
Brak zmian po wzmocnieniu Gd oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazach MRI^a								
FREEDOMS	24	186/367 (51%)	69/328 (21%)	3,86 [2,76; 5,39]	0,30 [0,23; 0,36]	4 [3; 5]	<0,001	W
Brak zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazach MRI								
FREEDOMS II	24	133/264 (50%)	65/249 (26%)	2,87 [1,98; 4,17]	0,24 [0,16; 0,32]	5 [4; 7]	<0,0001	W

W przypadku metaanalizy podano wartość p oraz I² dla parametru OR.

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

b) Dane z wykresu, brak danych dotyczących liczebności analizowanej populacji.

Tabela 91.

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

Badanie	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd^a								
FREEDOMS	24	369	0,20 (0,80)	332	1,10 (2,40)	-0,90 [-1,17; -0,63]	<0,001	W
Liczba zmian T1-zależnych widocznych po wzmocnieniu Gd^a								
FREEDOMS II	24	269	0,40 (1,84)	256	1,20 (2,97)	-0,80 [-1,23; -0,37]	<0,0001	W
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazach MRI^a								
FREEDOMS	24	370	2,50 (7,20)	339	9,80 (13,2)	-7,30 [-8,89; -5,71]	<0,001	W
FREEDOMS II	24	264	2,30 (7,26)	251	8,90 (13,86)	-6,60 [-8,53; -4,67]	<0,0001	W
Metaanaliza	24	634	2,42 (7,22)	590	9,42 (13,48)	-7,02 [-8,24; -5,79]	p = 0,5822; I ² = 0%	W

W przypadku metaanalizy podano wartość p oraz I² dla parametru OR.

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

Tabela 92.

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

Badanie	OI [mies.]	J	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Objętość zmian widocznych po wzmocnieniu Gd									
FREEDOMS	24	mm ³	369	39,00 (245,00)	332	149,00 (439,00)	-110,00 [-163,43; -56,57]	<0,001	W
Zmiana objętości ognisk T2-zależnych widocznych w obrazach MRI									

Badanie	OI [mies.]	J	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
FREEDOMS	24	mm ³	372	-24,00 (2360,00)	342	1045,00 (2716,00)	-1069,00 [-1443,66; -694,34]	<0,001	W
FREEDOMS		[%]	368	10,60 (103,5)	339	33,80 (106,90)	-23,20 [-38,73; -7,67]	<0,001	W
FREEDOMS II	24	mm ³	266	-223,27 (1405,46)	251	541,83 (2830,87)	-765,10 [-1153,91; -376,29]	bd	W
	24	[%]	262	13,74 (217,09)	247	25,06 (81,10)	-11,32 [-39,49; 16,85]	<0,0001	Ś
Metaanaliza	24	mm ³	638	bd	593	bd	-922,68 [-1192,47; -652,89]	p = 0,2700; I ² = 18%	W
		[%]	630	bd	586	bd	-20,43 [-34,03; -6,83]	p = 0,4691; I ² = 0%	W
Zmiana objętości ognisk T1-zależnych widocznych w obrazach MRI									
FREEDOMS	24	mm ³	372	33,00 (536,00)	340	173,00 (690,00)	-140,00 [-231,36; -48,64]	<0,001	W
FREEDOMS		[%]	346	8,80 (76,30)	305	50,70 (388,30)	-41,90 [-86,21; 2,41]	0,06	Ś
FREEDOMS II	24	mm ³	266	-111,28 (530,96)	248	-37,68 (671,71)	-73,60 [-178,77; 31,57]	bd	Ś
		[%]	225	12,64 (211,07)	209	26,42 (148,80)	-13,78 [-47,95; 20,39]	0,372	Ś
Metaanaliza	24	mm ³	638	bd	588	bd	-111,44 [-180,41; -42,48]	p = 0,3502; I ² = 0%	W
		[%]	571	bd	514	bd	-24,27 [-51,32; 2,79]	p = 0,3247; I ² = 0%	Ś

W przypadku metaanalizy podano wartość p oraz I² dla parametru OR.

Tabela 93.

Analiza w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI

Kategoria	Podgrupa*	Nb vs Nk	Zmiany wzmożone Gd ^a			Zmiany T2-zależne ^a		
			FNG	PLC	p (IS/NS) ^b	FNG	PLC	p (IS/NS) ^b
Aktywność choroby	Grupa A	BD	0,15	0,88	0,009 (IS)	2,21	12,05	<0,001 (IS)
	Ggrupa C	BD	0,11	0,65	0,022 (IS)	2,75	13,67	<0,001 (IS)
	Grupa E	BD	0,55	1,29	0,143 (NS)	6,30	17,23	0,01 (IS)

*) Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc zamieszczono w Tabeli 79.

a) Nie podano rodzaju zmiennej.

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Radue 2012.

5.4.4. Jakość życia

Tabela 94.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian w jakości życia w skali EQ-5D (dane ciągłe)

Badanie	OI [mies.]	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
EQ-5D utility score								
FREEDOMS II	24	bd	-0,02 (0,20)	bd	-0,004 (0,23)	nd	0,328	Ś
EQ-5D VAS								
FREEDOMS II	24	bd	0,04 (15,04)	bd	-0,67 (15,21)	nd	0,143	Ś

5.4.5. Utrata z badania

Tabela 95.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utraty z badania

Badanie	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrata z badania ogółem								
FREEDOMS	24	56/425 (13%)	86/418 (21%)	0,59 [0,41; 0,85]	-0,07 [-0,12; -0,02]	14 [9; 43]	bd	W
FREEDOMS II	24	86/358 (24%)	100/355 (28%)	0,81 [0,58; 1,13]	-0,04 [-0,11; 0,02]	NS	bd	Ś
Metaanaliza	24	142/783 (18%)	186/773 (24%)	0,70 [0,54; 0,89]	-0,06 [-0,10; -0,02]	17 [11; 53]	p = 0,2084; I ² = 37%	W
Utrata z badania z powodu AE								
FREEDOMS	24	13/425 (3%)	18/418 (4%)	0,70 [0,34; 1,45]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	bd	Ś
FREEDOMS II	24	22/358 (6%)	16/355 (5%)	1,39 [0,72; 2,69]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	bd	Ś
Metaanaliza	24	35/783 (5%)	34/773 (4%)	1,02 [0,63; 1,65]	0,001 [-0,02; 0,02]	NS	p = 0,1735; I ² = 46%	Ś

W przypadku metaanalizy podano wartość p oraz I² dla parametru OR.

5.4.6. Zgony

Tabela 96.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zgonów

Badanie	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Zgon								

Badanie	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
FREEDOMS	24	0/425(0%)	2/418 (<1%) ^a	0,20 [0,01; 4,09]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS	bd	Ś
FREEDOMS II	24	0/358 (0%)	0/355 (0%) ^b	nd	nd	nd	bd	Ś
Metaanaliza	24	0/783 (0%)	2/773 (<1%)	0,33 [0,03; 3,16]	-0,003 [-0,01; 0,002]	NS	p = 0,5188; I ² = 0%	Ś

W przypadku metaanalizy podano wartość p oraz I² dla parametru OR.

a) Przyczyny zgonu przedstawione przez autorów publikacji to zatorowość płucna w jednym przypadku oraz wypadek samochodowy w drugim.

b) Jeden pacjent z grupy PLC zmarł z powodu pęknięcia tętniaka aorty 65 dni po zakończeniu leczenia, dlatego nie uwzględniono go w analizie.

5.4.7. Bezpieczeństwo

5.4.7.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 97.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

Badanie	OI [mies.]	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
AEs ogółem								
FREEDOMS	24	401/425 (94%)	387/418 (93%)	1,34 [0,77; 2,32]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	bd	Ś
FREEDOMS II	24	350/358 (98%)	343/355 (97%)	1,53 [0,62; 3,79]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	bd	Ś
Metaanaliza	24	751/783 (96%)	730/773 (94%)	1,39 [0,87; 2,22]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	p = 0,8042; I ² = 0%	Ś
Ciężkie AEs								
FREEDOMS	24	43/425 (10%)	56/418 (13%)	0,73 [0,48; 1,11]	-0,03 [-0,08; 0,01]	NS	bd	Ś
FREEDOMS II	24	53/358 (15%)	45/355 (13%)	1,20 [0,78; 1,84]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	bd	Ś
Metaanaliza	24	96/783 (12%)	101/773 (13%)	0,93 [0,69; 1,25]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	p = 0,1046; I ² = 62%	Ś
AEs prowadzące do przerwania terapii								
FREEDOMS ^a	24	32/425 (8%)	32/418 (8%)	0,98 [0,59; 1,64]	-0,00 [-0,04; 0,03]	NS	bd	Ś
FREEDOMS II	24	66/358 (18%)	37/355 (10%)	1,94 [1,26; 2,99]	0,08 [0,03; 0,13]	12 [7; 34]	bd	W
Metaanaliza	24	98/783 (13%)	69/773 (9%)	1,40 [0,72; 2,73]	0,04 [-0,05; 0,12]	NS	p = 0,0456; I ² = 75%	Ś

W przypadku metaanalizy podano wartość p oraz I² dla parametru OR.

a) W publikacji Kappos 2014 podano inne liczebności pacjentów doświadczających AE prowadzącego do przerwania terapii. Ponieważ wyniki podane dla pozostałych punktów końcowych (AEs ogółem, ciężkie AEs) były takie same, za prawidłowe przyjęto wartości podane w publikacji głównej Kappos 2010.

5.4.7.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 98.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia raportowane przez $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednym z ramion po 24 mies.

Punkt końcowy	Badanie	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
Infekcje								
Grypa	FREEDOMS	55/425 (13%)	41/418 (10%)	1,37 [0,89; 2,10]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	35/358 (10%)	24/355 (7%)	1,49 [0,87; 2,57]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	90/783 (11%)	65/773 (8%)	1,41 [1,01; 1,98]	0,03 [0,001; 0,06]	32 [16; 880]	p = 0,8001; I ² = 0%	W
Dolnych dróg oddechowych (w tym płuc)	FREEDOMS	41/425 (10%)	25/418 (6%)	1,68 [1,001; 2,81]	0,04 [0,001; 0,07]	27 [13; 1843]	bd	W
	FREEDOMS II	38/358 (11%)	30/355 (9%)	1,29 [0,78; 2,13]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	79/783 (10%)	55/773 (8%)	1,47 [1,02; 2,10]	0,03 [0,002; 0,06]	33 [17; 504]	p = 0,4698; I ² = 0%	W
Górných dróg oddechowych	FREEDOMS	212/425 (50%)	211/418 (50%)	0,98 [0,75; 1,28]	-0,01 [-0,07; 0,06]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	87/358 (24%)	86/355 (24%)	1,00 [0,71; 1,41]	0,001 [-0,06; 0,06]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	299/783 (38%)	297/773 (38%)	0,99 [0,80; 1,22]	-0,003 [-0,05; 0,04]	NS	p = 0,8999; I ² = 0%	Ś
HHV^a	FREEDOMS	37/425 (9%)	33/418 (8%)	1,11 [0,68; 1,82]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	30/358 (8%)	19/355 (5%)	1,62 [0,89; 2,93]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	67/783 (9%)	52/773 (7%)	1,30 [0,89; 1,89]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	p = 0,3410; I ² = 0%	Ś
Dróg moczowych	FREEDOMS	34/425 (8%)	47/418 (11%)	0,69 [0,43; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	53/358 (15%)	59/355 (17%)	0,87 [0,58; 1,31]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	87/783 (11%)	106/773 (14%)	0,79 [0,58; 1,07]	-0,03 [-0,06; 0,01]	NS	p = 0,4460; I ² = 0%	Ś

Punkt końcowy	Badanie	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
Błony śluzowej nosa	FREEDOMS	25/425 (6%)	25/418 (6%)	0,98 [0,55; 1,74]	-0,00 [-0,03; 0,03]	NS	bd	Ś
Gardła	FREEDOMS	27/425 (6%)	24/418 (6%)	1,11 [0,63; 1,96]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS	bd	Ś
Nosogardzieli	FREEDOMS	115/425 (27%)	115/418 (28%)	0,98 [0,72; 1,32]	-0,00 [-0,06; 0,06]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	84/358 (24%)	85/355 (24%)	0,97 [0,69; 1,38]	-0,005 [-0,07; 0,06]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	199/783 (25%)	200/773 (12%)	0,98 [0,78; 1,23]	-0,005 [-0,05; 0,04]	NS	p = 0,9874; I ² = 0%	Ś
Oskrzeli	FREEDOMS	34/425 (8%)	15/418 (4%)	2,34 [1,25; 4,36]	0,04 [0,01; 0,08]	22 [13; 78]	bd	W
	FREEDOMS II	30/358 (8%)	20/355 (6%)	1,53 [0,85; 2,75]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	64/783 (8%)	35/773 (26%)	1,88 [1,23; 2,87]	0,04 [0,01; 0,06]	27 [16; 80]	p = 0,3335; I ² = 0%	W
Zatok	FREEDOMS	28/425 (7%)	19/418 (5%)	1,48 [0,81; 2,70]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	57/358 (16%)	45/355 (13%)	1,30 [0,86; 1,99]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	85/783 (11%)	64/773 (8%)	1,36 [0,96; 1,92]	0,03 [-0,003; 0,05]	NS	p = 0,7341; I ² = 0%	Ś
AEs związane z układem nerwowym								
Ból głowy	FREEDOMS	107/425 (25%)	96/418 (23%)	1,13 [0,82; 1,55]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	83/358 (23%)	77/355 (22%)	1,09 [0,77; 1,55]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	190/783 (24%)	173/773 (22%)	1,11 [0,88; 1,41]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	p = 0,8844; I ² = 0%	Ś
Dreńwienie	FREEDOMS	23/425 (5%)	18/418 (4%)	1,27 [0,68; 2,39]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś
Migrena	FREEDOMS II	25/358 (7%)	21/355 (6%)	1,19 [0,66; 2,18]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	bd	Ś
Parastezje	FREEDOMS II	19/358 (5%)	18/355 (5%)	1,05 [0,54; 2,03]	0,002 [-0,03; 0,03]	NS	bd	Ś
Nieukładowe zawroty głowy	FREEDOMS	31/425 (7%)	23/418 (6%)	1,35 [0,77; 2,36]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	bd	Ś

Punkt końcowy	Badanie	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
	FREEDOMS II	37/358 (10%)	42/355 (12%)	0,86 [0,54; 1,37]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	68/783 (9%)	65/773 (8%)	1,04 [0,73; 1,48]	0,003 [-0,02; 0,03]	NS	p = 0,2226; I ² = 33%	Ś
AEs związane z układem mięśniowo-szkieletowym								
Ból nóg i ramion	FREEDOMS	28/425 (7%)	28/418 (7%)	0,98 [0,57; 1,69]	-0,00 [-0,03; 0,03]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	44/358 (12%)	27/355 (8%)	1,70 [1,03; 2,82]	0,05 [0,003; 0,09]	21 [11; 326]	bd	W
	Metaanaliza	72/783 (9%)	55/773 (7%)	1,32 [0,92; 1,91]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	p = 0,1453; I ² = 53%	Ś
Bóle stawów	FREEDOMS	30/425 (7%)	33/418 (8%)	0,89 [0,53; 1,48]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	30/358 (8%)	39/355 (11%)	0,74 [0,45; 1,22]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	60/783 (8%)	72/773 (9%)	0,81 [0,56; 1,16]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS	p = 0,6254; I ² = 0%	Ś
Ból w plecach	FREEDOMS	50/425 (12%)	29/418 (7%)	1,79 [1,11; 2,89]	0,05 [0,01; 0,09]	20 [11; 109]	bd	W
	FREEDOMS II	29/358 (8%)	39/355 (11%)	0,71 [0,43; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	79/783 (10%)	68/773 (9%)	1,13 [0,46; 2,79]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS	p = 0,0097; I ² = 85%	Ś
Ból w szyi	FREEDOMS II	14/358 (4%)	16/355 (5%)	0,86 [0,41; 1,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	bd	Ś
AEs związane z układem pokarmowym								
Biegunka	FREEDOMS	50/425 (12%)	31/418 (7%)	1,66 [1,04; 2,66]	0,04 [0,004; 0,08]	23 [12; 258]	bd	W
	FREEDOMS II	49/358 (14%)	43/355 (12%)	1,15 [0,74; 1,78]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	99/783 (13%)	74/773 (10%)	1,37 [0,99; 1,88]	0,03 [-0,0004; 0,06]	NS	p = 0,2603; I ² = 21%	Ś
Dyspepsja	FREEDOMS II	12/358 (3%)	18/355 (5%)	0,65 [0,31; 1,37]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	bd	Ś
Nudności	FREEDOMS	38/425 (9%)	36/418 (9%)	1,04 [0,65; 1,68]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	bd	Ś

Punkt końcowy	Badanie	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
	FREEDOMS II	63/358 (18%)	54/355 (15%)	1,19 [0,80; 1,77]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	101/783 (13%)	90/773 (12%)	1,13 [0,83; 1,53]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	p = 0,6741; I ² = 0%	Ś
Wymioty	FREEDOMS II	22/358 (6%)	27/355 (8%)	0,80 [0,44; 1,43]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	bd	Ś
AEs związane z układem oddechowym								
Duszność	FREEDOMS	30/425 (7%)	19/418 (5%)	1,59 [0,88; 2,88]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	35/358 (10%)	33/355 (9%)	1,06 [0,64; 1,74]	0,005 [-0,04; 0,05]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	65/783 (8%)	52/773 (7%)	1,26 [0,86; 1,84]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	p = 0,2980; I ² = 8%	Ś
Ból gardzieli	FREEDOMS	29/425 (7%)	29/418 (7%)	0,98 [0,58; 1,67]	-0,001 [-0,04; 0,03]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	29/358 (8%)	32/355 (9%)	0,89 [0,53; 1,50]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	58/783 (7%)	61/773 (8%)	0,93 [0,64; 1,36]	-0,005 [-0,03; 0,02]	NS	p = 0,7955; I ² = 0%	Ś
Kaszel	FREEDOMS	43/425 (10%)	34/418 (8%)	1,27 [0,79; 2,04]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	52/358 (15%)	53/355 (15%)	0,97 [0,64; 1,47]	-0,004 [-0,06; 0,05]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	95/783 (12%)	87/773 (11%)	1,09 [0,80; 1,49]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	p = 0,3952; I ² = 0%	Ś
Przekrwienie błony śluzowej nosa	FREEDOMS II	17/358 (5%)	21/355 (6%)	0,79 [0,41; 1,53]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	bd	Ś
AEs związane z układem krwionośnym i limfatycznym								
Limfopenia	FREEDOMS	15/425 (4%)	2/418 (<1%)	7,61 [1,73; 33,49]	0,03 [0,01; 0,05]	32 [20; 85]	bd	W
	FREEDOMS II	27/358 (8%)	0/355 (0%)	58,98 [3,58; 970,80]	0,08 [0,05; 0,10]	13 [9; 20]	bd	W
	Metaanaliza	42/783 (5%)	2/773 (<1%)	17,50 [4,90; 62,50]	0,05 [0,03; 0,07]	19 [14; 28]	p = 0,1641; I ² = 48%	W

Punkt końcowy	Badanie	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
AEs związane z układem krążenia								
Nadciśnienie tętnicze	FREEDOMS	26/425 (6%)	16/418 (4%)	1,64 [0,87; 3,10]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	32/358 (9%)	11/355 (3%)	3,07 [1,52; 6,19]	0,06 [0,02; 0,09]	17 [10; 42]	bd	W
	Metaanaliza	58/783 (7%)	27/773 (3%)	2,21 [1,38; 3,53]	0,04 [0,02; 0,06]	25 [16; 59]	p = 0,1934; I ² = 41%	W
AEs związane ze zdrowiem psychicznym								
Bezsenność	FREEDOMS	21/425 (5%)	25/418 (6%)	0,82 [0,45; 1,48]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	31/358 (9%)	24/355 (7%)	1,31 [0,75; 2,28]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	52/783 (7%)	49/773 (6%)	1,05 [0,70; 1,58]	0,003 [-0,02; 0,03]	NS	p = 0,2579; I ² = 22%	Ś
Depresja	FREEDOMS	33/425 (8%)	28/418 (<7%)	1,17 [0,70; 1,98]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	29/358 (8%)	34/355 (10%)	0,83 [0,50; 1,40]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	62/783 (8%)	62/773 (8%)	0,99 [0,68; 1,42]	-0,001 [-0,03; 0,03]	NS	p = 0,3615; I ² = 0%	Ś
Niepokój	FREEDOMS II	18/358 (5%)	18/355 (5%)	0,99 [0,51; 1,94]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	NS	bd	Ś
Pozostałe AEs								
Hipercholesterolemia	FREEDOMS	24/425 (6%)	26/418 (6%)	0,90 [0,51; 1,60]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	bd	Ś
Nieprawidłowe wyniki funkcji wątroby ^b	FREEDOMS	67/425 (16%)	21/418 (5%)	3,54 [2,12; 5,90]	0,11 [0,07; 0,15]	9 [6; 14]	bd	W
Wzrost masy ciała	FREEDOMS	14/425 (3%)	22/418 (5%)	0,61 [0,31; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	bd	Ś
Układowe zawroty głowy (vertigo)	FREEDOMS	18/425 (4%)	21/418 (5%)	0,84 [0,44; 1,59]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	bd	Ś
Zmęczenie	FREEDOMS	48/425 (11%)	45/418 (11%)	1,06 [0,69; 1,62]	0,01 [-0,04; 0,05]	NS	bd	Ś

a) W tym: opryszczka wargowa, infekcja wirusem HHV, infekcja wirusem opryszki pospolitej, półpasiec, opryszka narządów płciowych, opryszczka skóry.

b) W tym: zwiększony poziom ALT, AST, GGT, enzymów wątrobowych i aminotransferaz oraz nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych i poziomu GGT.

Tabela 99.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych i biochemicznych raportowanych po 24 mies.

Kryteria	Badanie	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
Bezwzględna liczba limfocytów								
>ULN	FREEDOMS	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
<0,8 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	418/424 (99%)	30/414 (7%)	891,73 [367,15; 2165,86]	0,91 [0,89; 0,94]	1,0 [1,0; 1,1]	bd	W
<0,6 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	398/424 (94%)	11/414 (3%)	560,82 [273,41; 1150,37]	0,91 [0,88; 0,94]	1,1 [1,0; 1,1]	bd	W
<0,4 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	315/424 (74%)	6/414 (1%)	196,51 [85,27; 452,89]	0,73 [0,69; 0,77]	1,3 [1,3; 1,4]	bd	W
<0,2 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	78/424 (18%)	0/414 (0%)	187,81 [11,60; 3040,31]	0,18 [0,15; 0,22]	5 [4; 6]	bd	W
<0,1 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	3/424 (1%)	0/414 (0%)	6,88 [0,35; 133,68]	0,01 [-0,002; 0,02]	NS	bd	Ś
8 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
Całkowita liczba leukocytów								
2 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	43/424 (10%)	0/414 (0%)	94,53 [5,80; 1540,76]	0,10 [0,07; 0,13]	9 [7; 13]	bd	W
15 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	0/424 (0%)	12/414 (3%)	0,04 [0,002; 0,64]	-0,03 [-0,05; -0,01]	35 [22; 82]	bd	Ś
Bezwzględna liczba neutrofilii								
1 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	11/424 (3%)	5/414 (1%)	2,18 [0,75; 6,33]	0,01 [-0,005; 0,03]	NS	bd	Ś
12 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	3/424 (1%)	12/414 (3%)	0,24 [0,07; 0,85]	-0,02 [-0,04; -0,004]	46 [26; 258]	bd	W
Liczba erytrocytów								
<3,3 x 10 ¹² /L	FREEDOMS	0/424 (0%)	1/414 (<1%)	0,32 [0,01; 7,99]	-0,00 [-0,01; 0,004]	NS	bd	Ś
>6,8 x 10 ¹² /L	FREEDOMS	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
Hemoglobina								
100 g/L	FREEDOMS	10/424 (2%)	11/414 (3%)	0,88 [0,37; 2,11]	-0,00 [-0,02; 0,02]	NS	bd	Ś
Liczba płytek krwi								
100 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	3/424 (1%)	3/414 (1%)	0,98 [0,20; 4,86]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd	Ś

Kryteria	Badanie	FNG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
600 x 10 ⁹ /L	FREEDOMS	0/424 (0%)	3/414 (1%)	0,14 [0,01; 2,69]	-0,01 [-0,02; 0,002]	NS	bd	Ś
Poziom ALT								
2 x ULN	FREEDOMS	80/424 (19%)	23/414 (6%)	3,95 [2,43; 6,43]	0,13 [0,09; 0,18]	7 [5; 11]	bd	W
3 x ULN	FREEDOMS	36/424 (8%)	7/414 (2%)	5,39 [2,37; 12,27]	0,07 [0,04; 0,10]	14 [10; 25]	bd	W
	FREEDOMS II	25/358 (7%)	8/355 (2%)	3,26 [1,45; 7,32]	0,05 [0,02; 0,08]	21 [12; 59]	bd	W
	Metaanaliza	61/782 (8%)	15/769 (2%)	4,25 [2,39; 7,54]	0,06 [0,04; 0,08]	17 [12; 26]	p = 0,3901; I ² = 0%	W
5 x ULN	FREEDOMS	8/424 (2%)	4/414 (1%)	1,97 [0,59; 6,60]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	bd	Ś
	FREEDOMS II	8/358 (2%)	4/355 (1%)	2,01 [0,60; 6,72]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	bd	Ś
	Metaanaliza	16/782 (2%)	8/769 (1%)	1,99 [0,85; 4,67]	0,01 [-0,002; 0,02]	NS	p = 0,9841; I ² = 0%	Ś
10 x ULN	FREEDOMS	1/424 (<1%)	0/414 (0%)	2,94 [0,12; 72,28]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	bd	Ś
20 x ULN	FREEDOMS	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
Inne parametry wątrobowe								
ALT > 90 U/L	FREEDOMS	75/424 (18%)	21/414 (5%)	4,02 [2,43; 6,66]	0,13 [0,08; 0,17]	7 [5; 11]	bd	W
AST > 82 U/L	FREEDOMS	14/424 (3%)	8/414 (2%)	1,73 [0,72; 4,18]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	bd	Ś
Wzrost AST	FREEDOMS II	11/358 (3%)	5/355 (1%)	2,22 [0,76; 6,45]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	bd	Ś
GGT > 130 U/L	FREEDOMS	63/424 (15%)	9/414 (2%)	7,85 [3,85; 16,02]	0,13 [0,09; 0,16]	7 [6; 11]	bd	W
Wzrost GGT	FREEDOMS II	26/358 (6%)	2/355 (1%)	13,82 [3,26; 58,69]	0,07 [0,04; 0,09]	14 [10; 25]	bd	W
Bilirubina całkowita 34,2 μmol/L	FREEDOMS	6/424 (1%)	9/414 (2%)	0,65 [0,23; 1,83]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	bd	Ś
ALP > 280 U/L	FREEDOMS	0/424 (0%)	0/414 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
Wzrost enzymu wątrobowego ^a	FREEDOMS II	10/358 (3%)	0/355 (0%)	21,42 [1,25; 366,97]	0,03 [0,01; 0,05]	35 [21; 99]	bd	W

a) Brak dokładniejszych informacji.

Tabela 100.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do wyników badań laboratoryjnych raportowanych w badaniu FREEDOMS (dane ciągłe)

Punkt końcowy	FNG		PLC		FNG vs PLC	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Liczba leukocytów (10 ⁹ /L)	425	4,24 (1,61)	418	6,47 (1,93)	-2,23 [-2,47; -1,99]	bd	W
Liczba limfocytów (10 ⁹ /L)	425	0,49 (0,34)	418	1,76 (0,57)	-1,27 [-1,33; -1,21]	bd	W
Liczba neutrofilii(10 ⁹ /L)	425	3,22 (1,42)	418	4,07 (1,57)	-0,85 [-1,05; -0,65]	bd	W
Poziom ALT [U/L]	425	33,33 (23,13)	418	21,19 (13,98)	12,14 [9,56; 14,72]	bd	W

5.5. Wyniki porównania FNG vs IFNB

5.5.1. Choroba nieaktywna

Tabela 101.

Definicja złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu TRANSFORMS (praca Khatri 2012 i Montalban 2015)

Punkt końcowy	Definicja
Klinicznie nieaktywne SM ^a	Brak klinicznych oznak choroby zdefiniowano jako brak rzutu SM przy jednoczesnym braku progresji choroby, utrzymującym się przez 12 tyg.
Radiologicznie nieaktywne SM ^a	Brak radiologicznych oznak choroby zdefiniowano jako brak zmian widocznych po wzmocnieniu Gd oraz jednoczesny brak nowych lub powiększających się zmian widocznych w obrazie MRI T2-zależnych .
SM całkowicie nieaktywne ^a	Chorobę całkowicie nieaktywną zdefiniowano jako brak klinicznych i radiologicznych oznak SM.
SM całkowicie nieaktywne ^b	Chorobę całkowicie nieaktywną zdefiniowano jako brak rzutu SM przy jednoczesnym braku progresji choroby, utrzymującym się przez 24 tyg. oraz brak nowych lub powiększających się zmian widocznych w obrazie MRI T2-zależnych oraz brak utraty objętości mózgu ^c .

a) Na podstawie Khatri 2012.

b) Na podstawie Montalban 2015.

c) Roczna procentowa zmiana objętości mózgu >-0,4%.

Tabela 102.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną (praca Khatri 2012)

OI [mies.]	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Nieaktywne SM łącznie							
12	197/429 (46%)	147/431(34%)	1,64 [1,25; 2,16]	0,12 [0,05; 0,18]	9 [6; 19]	<0,001	S

Tabela 103.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną (praca Montalban 2015)

OI [mies.]	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Nieaktywne SM łącznie							
12	119/425 (28%)	70/418 (17%)	1,93 [1,39; 2,70] ^a	0,11 [0,06; 0,17]	9 [6; 18]	0,0002	S

a) Wartość OR raportowana w badaniu wynosiła 1,93 [1,36; 2,73].

5.5.2. Rzuty choroby

Tabela 104.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu rzutów choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Roczny wskaźnik rzutów ogółem							
12	429	0,16 (0,47)	431	0,33 (0,84)	-0,17 [-0,26; -0,08]	<0,001	W
Roczny wskaźnik rzutów potwierdzonych i niepotwierdzonych^a							
12	429	0,24 (0,53)	431	0,52 (0,95)	-0,28 [-0,38; -0,18]	<0,001	Ś
12 ^b	429	0,26 (0,53)	429	0,64 (1,00)	-0,38 [-0,49; -0,27]	<0,001	Ś
Roczny wskaźnik poważnych rzutów							
12	429	0,022 (bd)	431	0,068 (bd)	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,004	W
Roczny wskaźnik rzutów wymagających podania sterydów							
12	429	0,141 (bd)	431	0,334 (bd)	-0,19 [-0,31; -0,08]	<0,001	W
Roczny wskaźnik rzutów wymagających hospitalizacji							
12	429	0,022 (bd)	431	0,077 (bd)	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,001	W

a) Dane z raportu FDA.

b) Analiza zgodna z protokołem badania.

Tabela 105.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Pacjenci wolni rzutów SM							
12 ^a	354/429 (83%)	302/431 (70%)	2,02 [1,46; 2,79]	0,12 [0,07; 0,18]	9 [6; 15]	<0,001	W
Pacjenci z wyłącznie 1 rzutem SM							
12	63/429 (15%)	90/431 (21%)	0,65 [0,46; 0,93]	-0,06 [-0,11; -0,01]	17 [9; 91]	bd	W
Pacjenci z 2 rzutami SM							
12	11/429 (3%)	30/431 (7%)	0,35 [0,17; 0,71]	-0,04 [-0,07; -0,02]	23 [14; 64]	bd	W
Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM							
12	1/429 (<1%)	9/431 (2%)	0,11 [0,01; 0,87]	-0,02 [-0,03; -0,004]	54 [31; 233]	bd	W

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

Tabela 106.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby (analiza w podgrupach)

OI [mies.]	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Pacjenci nieleczeni wcześniej LMPCh^a							
12	193	0,15 (0,53)	190	0,31 (0,67)	-0,16 [-0,28; -0,04]	bd	W

OI [mies.]	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Pacjenci leczeni wcześniej LMPCh^a (populacja SOT)							
12	238	0,26 (0,53)	245	0,53 (0,88)	-0,27 [-0,40; -0,14]	bd	W
Wartość p dla interakcji pomiędzy podgrupami: NS (p = 0,2223)^b							

a) Analiza *post hoc*.
b) Obliczenia własne.

Tabela 107.

Wyniki analizy w podgrupach zdefiniowanych *post hoc*, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do ryzyka rzutu SM

Kategoria	Podgrupa*	FNG (N)	IFNB (N)	Stosunek rocznej częstości rzutów Nb/Nk [95% CI] ^a	p	Porównanie podgrup ^b
Aktywność choroby	Grupa A	166	bd	0,39 [0,24; 0,62]	<0,001	ND
	Grupa C	160	bd	0,39 [0,25; 0,62]	<0,001	
	Grupa E	27	bd	0,75 [0,24; 2,33]	NS	

*) Definicje podgrup wyodrębnionych *post hoc* zamieszczono w Tabeli 79.

a) Wyniki analizy przeprowadzonej w badaniu Havrdova 2012.

b) Obliczenia własne.

5.5.3. Przebieg choroby wg EDSS

Tabela 108.

Definicje progresji choroby wg EDSS raportowane w badaniu TRANSFORMS

Punkt końcowy	Definicja
Utrwalona (potwierdzona) progresja niesprawności	Potwierdzony po 3 mies. wzrost o 1 punkt w skali EDSS lub 0,5 punktu przy wyjściowym poziomie $\geq 5,5$, przy braku rzutów SM

Tabela 109.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do progresji niesprawności raportowane w badaniu TRANSFORMS

Czas trwania progresji	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrwalona progresja niesprawności^a							
≥ 12 tyg.	25/429 (6%)	34/431 (8%)	0,72 [0,42;1,23]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	0,25	S

a) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

Tabela 110.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przebiegu choroby raportowane w badaniu TRANSFORMS

OI[mies.]	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS							
12	429	-0,08 (0,79)	431	0,01 (0,78)	-0,09 [-0,19; 0,01]	0,06	Ś

5.5.4. Zmiany w obrazie MRI

Tabela 111.

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

OI[mies.]	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Brak zmian widocznych po wzmocnieniu Gd							
12	337/374 (90%)	286/354 (81%)	2,17 [1,41; 3,33]	0,09 [0,04; 0,14]	11 [7; 24]	<0,001	W
Brak zmian T2 zależnych widocznych w obrazach MRI							
12	204/372 (55%)	165/361 (46%)	1,44 [1,08; 1,93]	0,09 [0,02; 0,16]	11 [7; 53]	bd	W

Tabela 112.

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

OI [mies.]	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd							
12	429	0,23 (0,97)	431	0,51 (1,86)	-0,28 [-0,48; -0,08]	<0,001	W
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI							
12	429	1,7 (3,9)	431	2,6 (5,8)	-0,90 [-1,56; -0,24]	0,004	W

Tabela 113.

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

OI [mies.]	Jedn.	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Objętość zmian widocznych po wzmocnieniu Gd								
12	mm ³	429	22,61 (111,59)	431	50,68 (198,16)	-28,07 [-49,55; -6,59]	<0,001	W
	[%]	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
Zmiana objętości ognisk T2-zależnych widocznych w obrazach MRI								
12	mm ³	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
	[%]	429	9,9 (37,3)	431	10,4 (42,8)	-0,50 [-5,87; 4,87]	0,63	Ś
Zmiana objętości ognisk T1-zależnych widocznych w obrazach MRI								
12	mm ³	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ND
	[%]	429	24,10 (127,30)	431	15,00 (70,3)	9,10 [-4,65; 22,85]	0,17	Ś

Tabela 114.

Analiza w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI

Kategoria	Podgrupa*	Nb vs Nk	Zmiany wzmocnione Gd ^a			Zmiany T2-zależne ^a		
			FNG	IFNB	p (IS/NS) ^b	FNG	IFNB	p (IS/NS) ^b
Aktywność choroby	Podgrupa A	BD	0,36	0,66	0,137 (NS)	1,68	2,30	0,15 (NS)
	Podgrupa C	BD	0,36	0,68	0,114 (NS)	1,78	2,25	0,28 (NS)
	Podgrupa E	BD	0,26	0,43	0,62 (NS)	1,87	5,24	0,038 (NS)

*) Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na zamieszczono w Tabela 79.

a) Nie podano rodzaju zmiennej.

b) Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej w badaniu Radue 2012.

5.5.5. Jakość życia

Tabela 115.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne)

Kategoria	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Pacjenci ze zmianą jakości życia wg PRIMUS							
Poprawa	55/280 (20%)	38/270 (14%)	1,49 [0,95; 2,35]	0,06 [-0,01; 0,12]	NS	bd	Ś
Pogorszenie	55/280 (20%)	65/270 (24%)	0,77 [0,51; 1,16]	-0,04 [-0,11; 0,02]	NS	bd	Ś

Tabela 116.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do jakości życia (dane ciągłe)

OI [mies.]	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Całkowita zmiana wyniku w skali PRIMUS							
12	280	0,08 (bd)	270	0,43 (bd)	-0,35 [-0,70; 0,00]	<0,05	W

Utrata z badania

Tabela 117.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do utraty z badania

OI [mies.]	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Utrata z badania ogółem							
12	33/431 (8%)	49/435 (11%)	0,65 [0,41; 1,04]	-0,04 [-0,07; 0,003]	NS	bd	Ś
Utrata z badania z powodu AE							
12	9/431 (2%)	9/435 (2%)	1,01 [0,40; 2,57]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	bd	Ś

5.5.6. Zgony

Tabela 118.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zgonów

OI [mies.]	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Zgony							
12	0/429 (0%)	0/431 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	NS	bd	ND

5.5.7. Bezpieczeństwo

5.5.7.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 119.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

OI [mies.]	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH (T) [95% CI]	p	G
AEs ogółem							
12	369/429 (86%)	395/431 (92%)	0,56 [0,36; 0,87]	-0,06 [-0,10; -0,01]	18 [11; 68]	bd	W
Ciężkie AEs^a							
12	30/429 (7%)	25/431 (6%)	1,22 [0,71; 2,11]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś
AEs prowadzące do przerwania terapii							
12	24/429 (6%)	16/431 (4%)	1,54 [0,80; 2,94]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	Ś

a) Raportowane przez ≥ 2 pacjentów w dowolnej grupie.

5.5.7.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 120.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia, raportowane przez $\geq 5\%$ pacjentów po 12 mies.

Działanie niepożądane	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Infekcje							
Grypa	29/429 (7%)	32/431 (7%)	0,90 [0,54; 1,52]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	bd	Ś
Górnych dróg oddechowych	31/429 (7%)	27/431 (6%)	1,17 [0,68; 1,99]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś
HHV	9/429 (2%)	12/431 (3%)	0,75 [0,31; 1,79]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	bd	Ś
Układu moczowego	26/429 (6%)	22/431 (5%)	1,20 [0,67; 2,15]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś
Zapalenie nosogardzieli	88/429 (21%)	88/431 (20%)	1,01 [0,72; 1,40]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	bd	Ś
AEs związane z układem nerwowym							
Ból głowy	99/429 (23%)	88/431 (20%)	1,17 [0,85; 1,62]	NS	0,03 [-0,03; 0,08]	bd	Ś
Zawroty głowy	24/429 (6%)	21/431 (5%)	1,16 [0,63; 2,11]	NS	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
AEs ogólnoustrojowe							
Zmęczenie	44/429 (10%)	45/431 (10%)	0,98 [0,63; 1,52]	-0,00 [-0,04; 0,04]	NS	bd	Ś
Gorączka	18/429 (4%)	77/431 (18%)	0,20 [0,12; 0,34]	-0,14 [-0,18; -0,10]	8 [6; 11]	bd	W
Objawy grypopodobne	15/429 (3%)	159/431 (37%)	0,06 [0,04; 0,11]	-0,33 [-0,38; -0,29]	3 [3; 4]	bd	W
AEs związane z układem pokarmowym							
Biegunka	32/429 (7%)	21/431 (5%)	1,57 [0,89; 2,78]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	bd	Ś
Nudności	40/429 (9%)	29/431 (7%)	1,43 [0,87; 2,35]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	bd	Ś
AE związane z układem mięśniowo-szkieletowym							
Ból kończyn	21/429 (5%)	28/431 (6%)	0,74 [0,41; 1,33]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	bd	Ś
Ból mięśni	14/429 (3%)	44/431 (10%)	0,30 [0,16; 0,55]	-0,07 [-0,10; -0,04]	14,40 [9,75; 27,55]	bd	W
Bóle stawów	12/429 (3%)	24/431 (6%)	0,49 [0,24; 0,99]	-0,03 [-0,05; -0,001]	36,08 [18,38; 974,22]	bd	W
Ból w plecach	26/429 (6%)	23/431 (5%)	1,14 [0,64; 2,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś
AEs związane z układem oddechowym							
Duszność	8/429 (2%)	7/431 (2%)	1,15 [0,41; 3,20]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	bd	Ś
Kaszel	20/429 (5%)	16/431 (4%)	1,27 [0,65; 2,48]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś

Działanie niepożądane	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Biochemiczne AEs							
3x > poziomu ALT	36/429 (8%)	10/431 (2%)	3,86 [1,89; 7,88]	0,06 [0,03; 0,09]	16,47 [11,04; 32,39]	bd	W
Limfocytopenia	1/429 (<1%)	0/431 (0%)	3,02 [0,12; 74,37]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	bd	Ś
Wzrost poziomu ALT	28/429 (7%)	8/431 (2%)	3,69 [1,66; 8,20]	0,05 [0,02; 0,07]	21,41 [13,64; 49,79]	bd	W
Pozostałe AEs							
Depresja	21/429 (5%)	32/431 (7%)	0,64 [0,36; 1,13]	-0,03 [-0,06; 0,01]	NS	bd	Ś
Nadciśnienie tętnicze	16/429 (4%)	8/431 (2%)	2,05 [0,87; 4,84]	0,02 [-0,003; 0,04]	NS	bd	Ś
Nowotwór (znaną melancytowe)	28/429 (7%)	24/431 (6%)	1,18 [0,67; 2,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś

Tabela 121.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia

Działanie niepożądane	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	p	G
AE związane z układem krążenia							
Blok przedsionkowo-komorowy (1°st.)	1/429 (<1%)	0/431 (0%)	3,02 [0,12; 74,37]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	bd	Ś
Blok przedsionkowo-komorowy (2°st.)	1/429 (<1%)	0/431 (0%)	3,02 [0,12; 74,37]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	bd	Ś
Bradykardia	2/429 (<1%)	0/431 (0%)	5,05 [0,24; 105,43]	0,00 [-0,003; 0,01]	NS	bd	Ś
Infekcje							
Infekcje HHV	1/429 (<1%)	1/431 (<1%)	1,00 [0,06; 16,11]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	bd	Ś
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0/429 (0%)	2/431 (<1%)	0,20 [0,01; 4,18]	-0,00 [-0,01; 0,003]	NS	bd	Ś
Nowotwory							
Nowotwory ogółem	8/429 (2%)	1/431 (<1%)	8,17 [1,02; 65,61]	0,02 [0,003; 0,03]	61,25 [33,43; 364,33]	bd	W
Czerniak	3/429 (1%)	0/431 (0%)	7,08 [0,36; 137,52]	0,01 [-0,002; 0,02]	NS	bd	Ś
Rak piersi	2/429 (<1%)	0/431 (0%)	5,05 [0,24; 105,43]	0,00 [-0,003; 0,01]	NS	bd	Ś
Rak podstawnkomórkowy	3/429 (1%)	1/431 (<1%)	3,03 [0,31; 29,23]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	bd	Ś
AEs związane z układem oddechowym							
Duszność	0/429 (0%)	0/431 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	ND

a) W dowolnej grupie pacjentów.

Tabela 122.
Wyniki testów laboratoryjnych raportowane w badaniu TRANSFORMS (dane dychotomiczne)

Kryteria	FNG n/N (%)	IFNB n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT(H) [95% CI]	G
Bezwzględna liczba limfocytów						
<0,8 x10 ⁹ /L	422/429 (98%)	79/431 (18%)	268,61 [122,43; 589,36]	0,80 [0,76; 0,84]	1,25 [1,19; 1,31]	W
<0,4 x 10 ⁹ /L	308/429 (72%)	11/431 (3%)	97,19 [51,53; 183,31]	0,69 [0,65; 0,74]	1,44 [1,36; 1,54]	W
<0,2 x 10 ⁹ /L	64/429 (15%)	3/431 (1%)	25,02 [7,79; 80,29]	0,14 [0,11; 0,18]	7,03 [5,65; 9,29]	W
ALT						
≥3xULN	36/429 (8%)	10/431 (2%)	3,86 [1,89; 7,88]	0,06 [0,03; 0,09]	16,47 [11,04; 32,39]	W
AST						
≥3xULN	9/429 (2%)	8/431 (2%)	1,13 [0,43; 2,96]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	Ś

Tabela 123.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do do wyników badań laboratoryjnych raportowanych w badaniu TRANSFORMS (dane ciągłe)

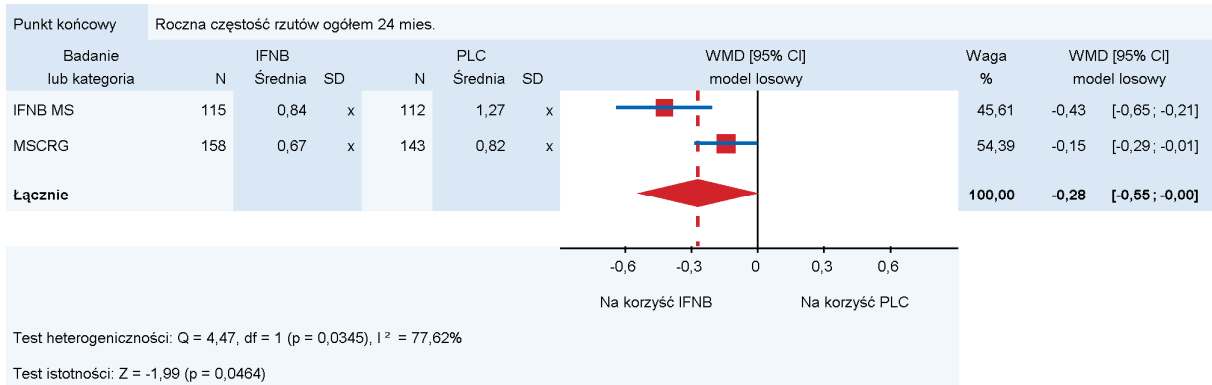
Punkt końcowy	FNG		IFNB		FNG vs IFNB	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Liczba leukocytów (10 ⁹ /L)	365	4,40 (1,70)	365	6,30 (2,00)	-1,90 [-2,17; -1,63]	bd	W
Liczba neutrofilii (10 ⁹ /L)	360	3,30 (1,50)	360	4,00 (1,70)	-0,70 [-0,93; -0,47]	bd	W
Liczba limfocytów (10 ⁹ /L)	359	0,50 (0,31)	359	1,70 (0,57)	-0,70 [-0,93; -0,47]	bd	W
Poziom bilirubiny (μmol/L)	379	2,60 (1,41)	377	2,20 (1,27)	0,40 [0,21; 0,59]	bd	W
Poziom AST [U/L]	380	33,30 (23,30)	377	23,60 (18,50)	9,70 [6,70; 12,70]	bd	W
Poziom ALT [U/L]	380	24,20 (10,30)	378	21,00 (12,70)	3,20 [1,55; 4,85]	bd	W

6. WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH - METAANALIZY

6.1. Wyniki porównania IFNB vs PLC

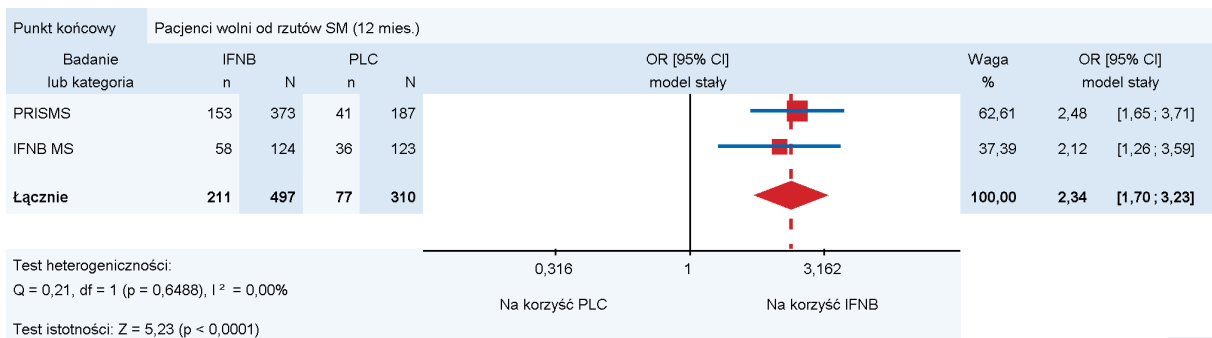
Wykres 1.

Roczny wskaźnik rzutów ogółem dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.

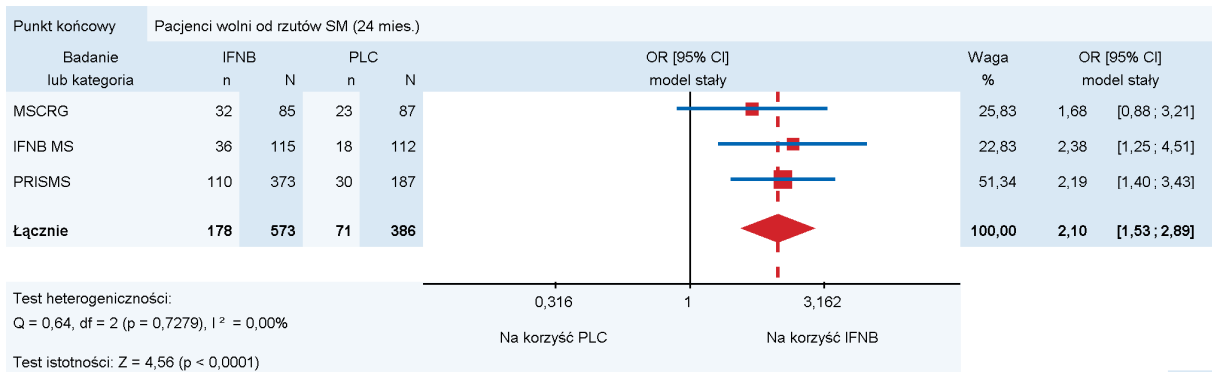


Wykres 2.

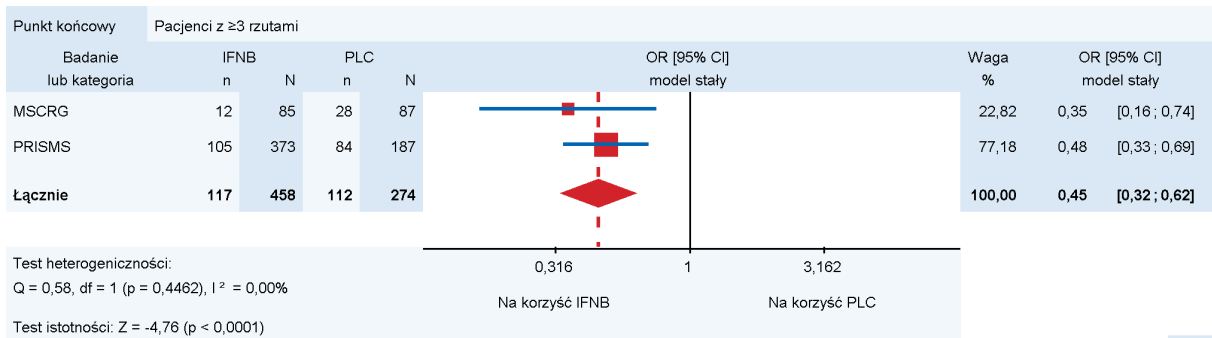
Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 12 mies.



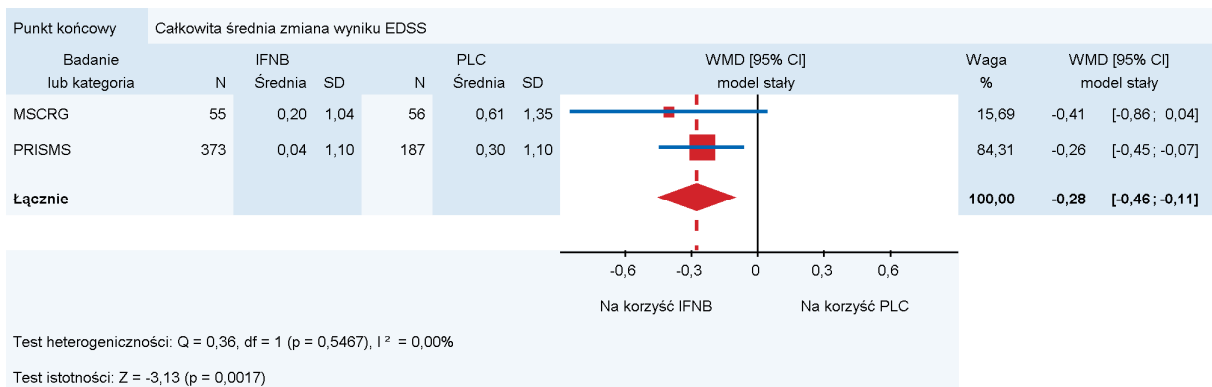
Wykres 3.
Pacjenci wolni od rzutów dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



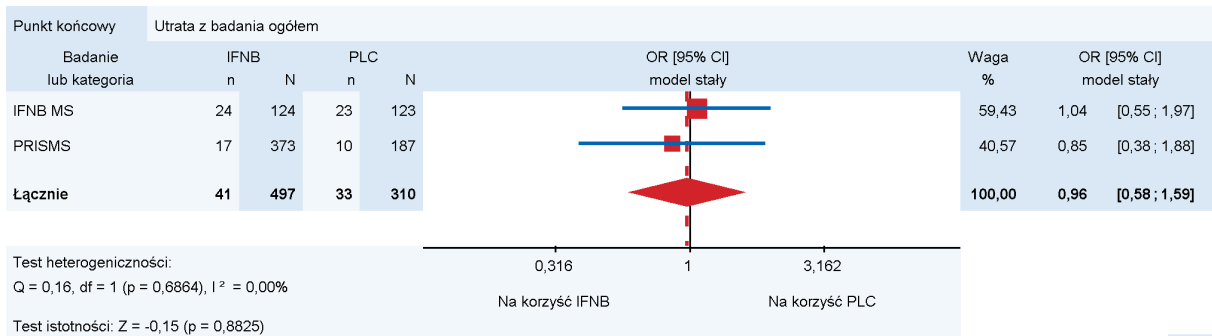
Wykres 4.
Pacjenci z ≥ 3 rzutami dla porównania IFNB vs PLC



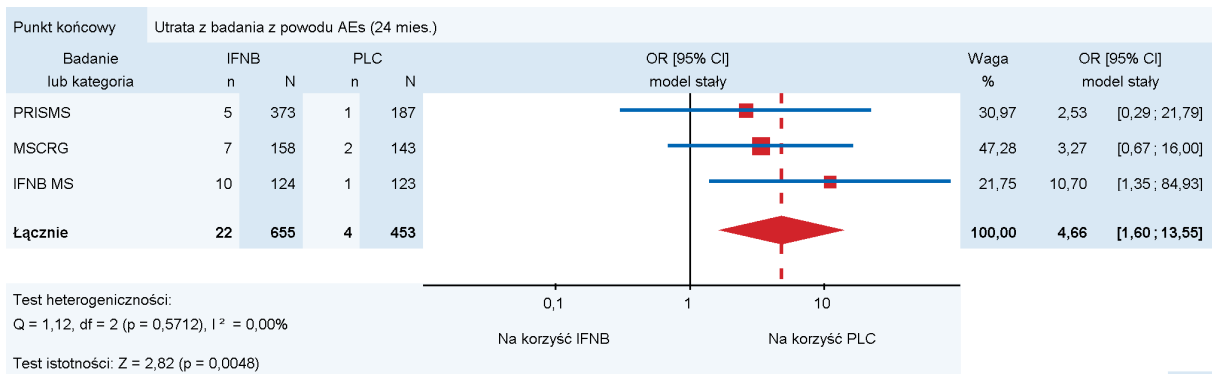
Wykres 5.
Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS dla porównania IFNB vs PLC



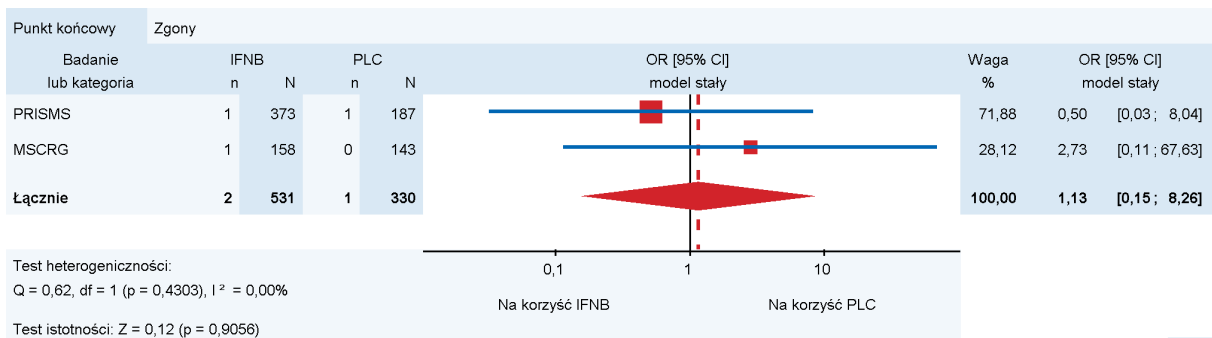
Wykres 6.
Utrata z badania ogółem dla porównania IFNB vs PLC



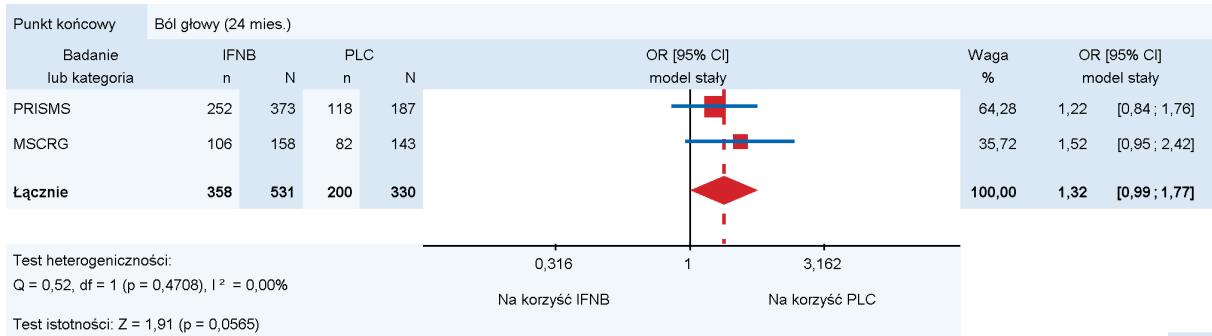
Wykres 7.
Utrata z badania z powodu AEs dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



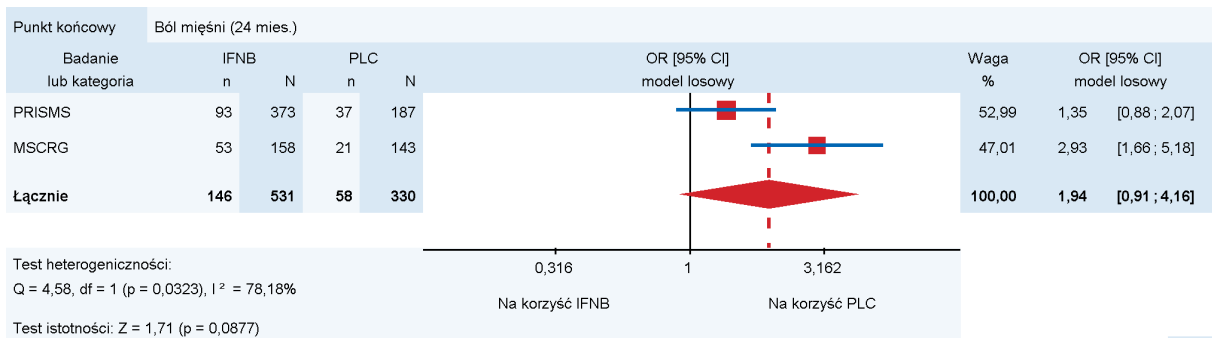
Wykres 8.
Występowanie zgonów dla porównania IFNB vs PLC



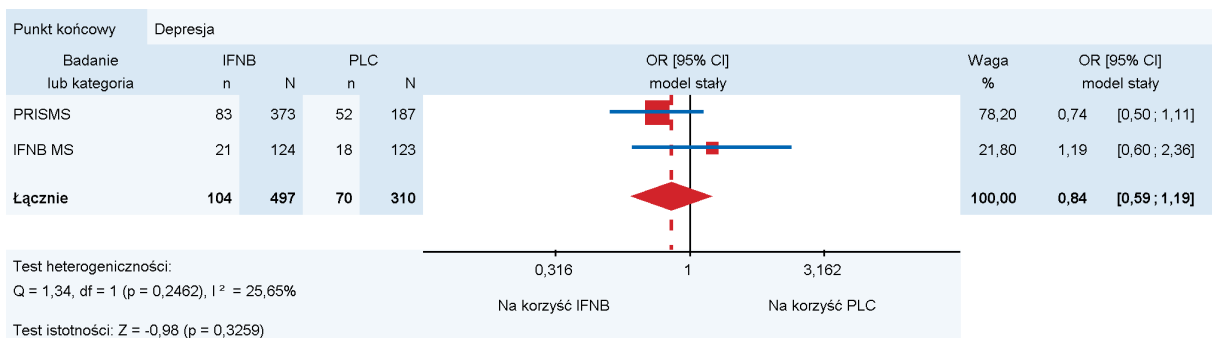
Wykres 9.
Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



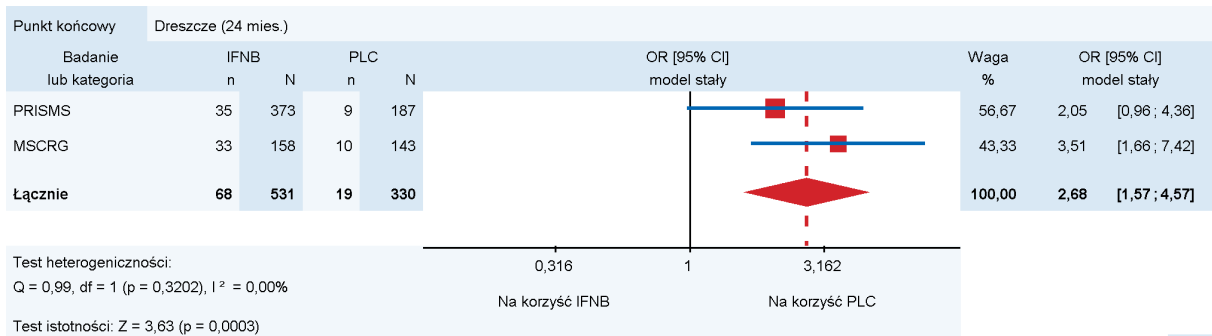
Wykres 10.
Występowanie bólu mięśni dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



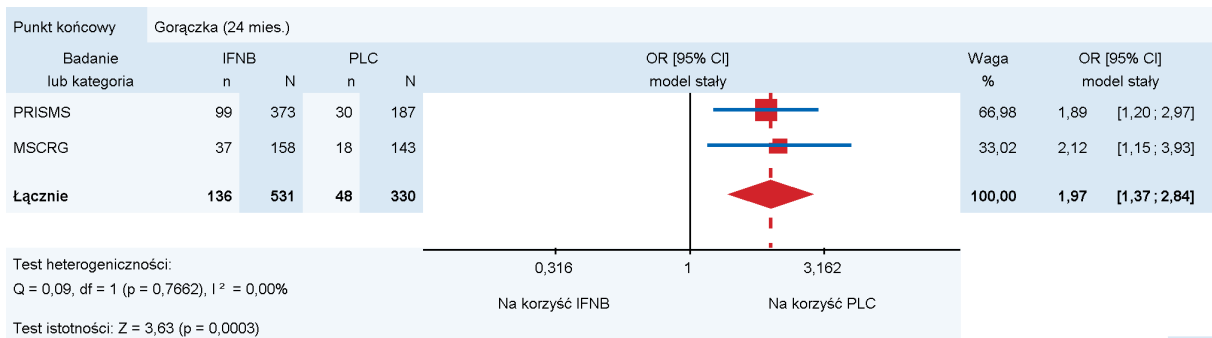
Wykres 11.
Występowanie depresji dla porównania IFNB vs PLC



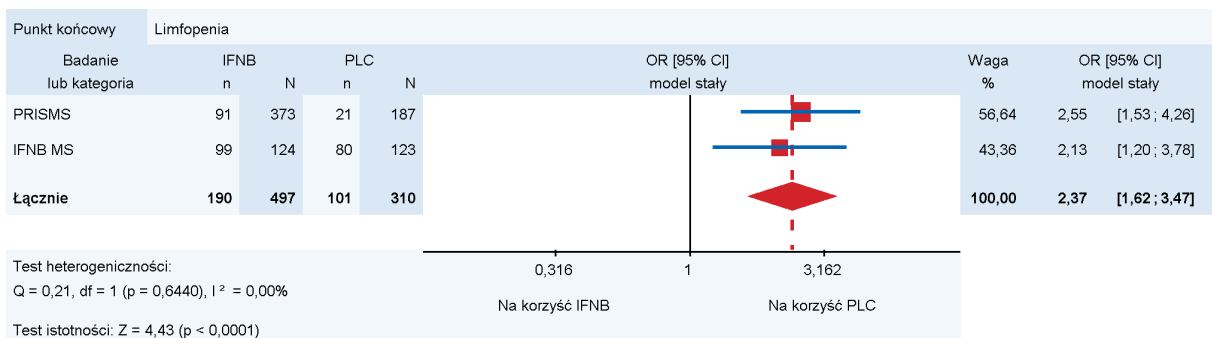
Wykres 12.
Występowanie dreszczy dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



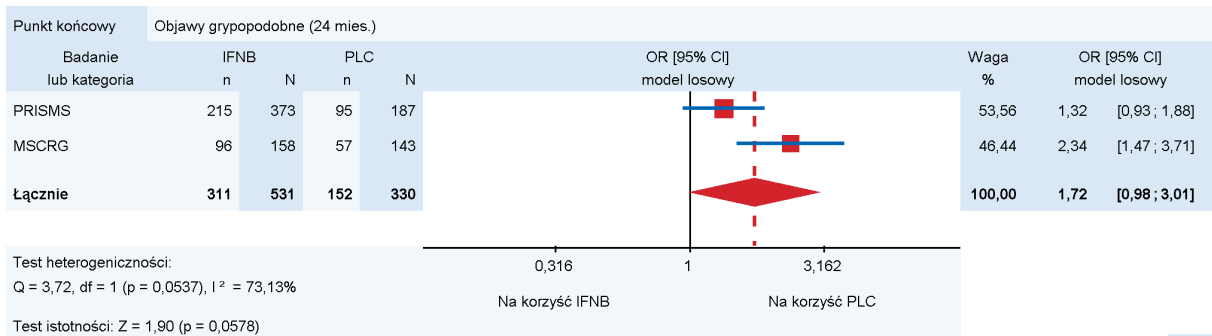
Wykres 13.
Występowanie gorączki dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



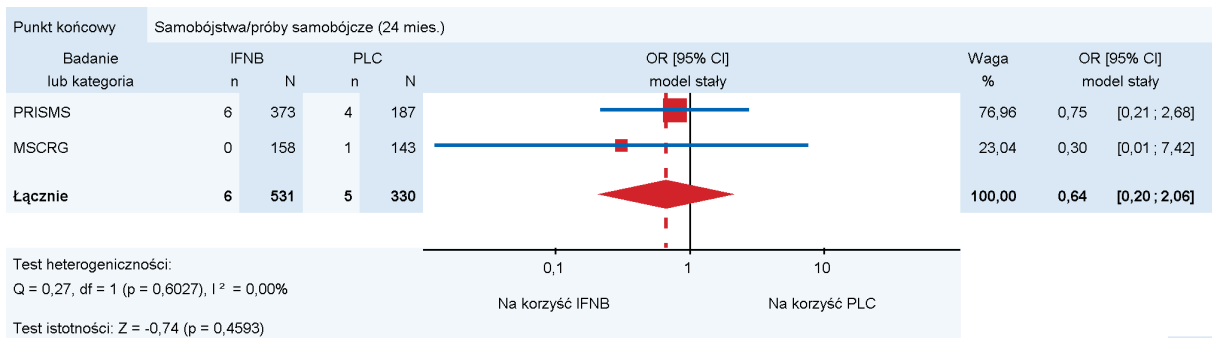
Wykres 14.
Występowanie limfopenii dla porównania IFNB vs PLC



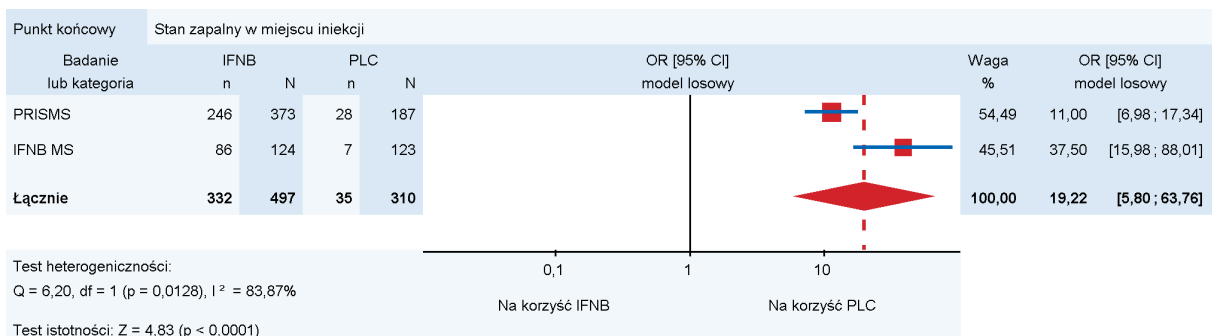
Wykres 15.
Występowanie objawów grypopochodnych dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



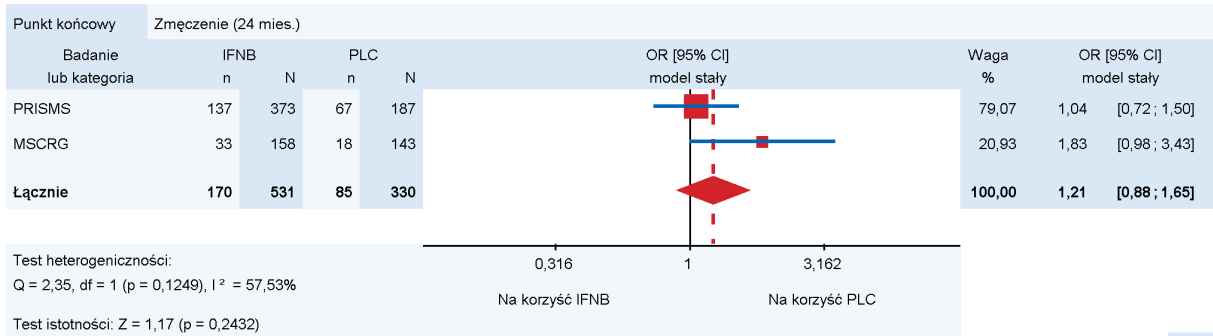
Wykres 16.
Samobójstwa/próby samobójcze dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



Wykres 17.
Występowanie stanu zapalnego w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs PLC

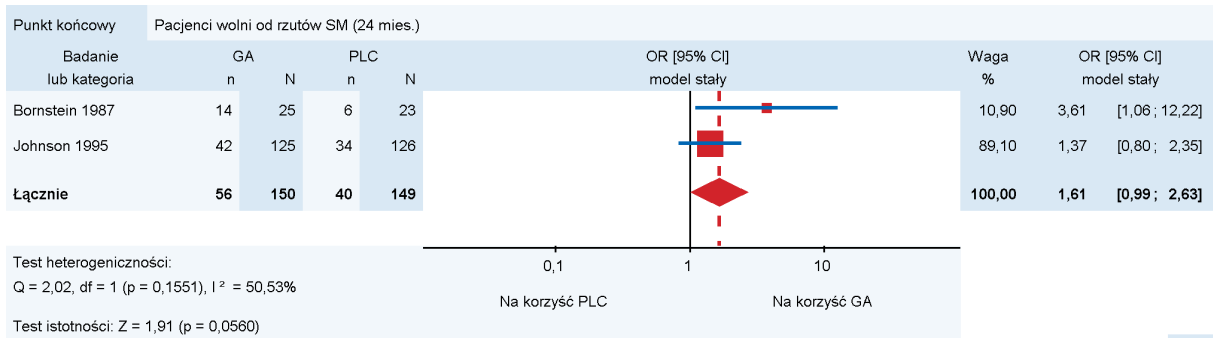


Wykres 18.
Występowanie zmęczenia dla porównania IFNB vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.

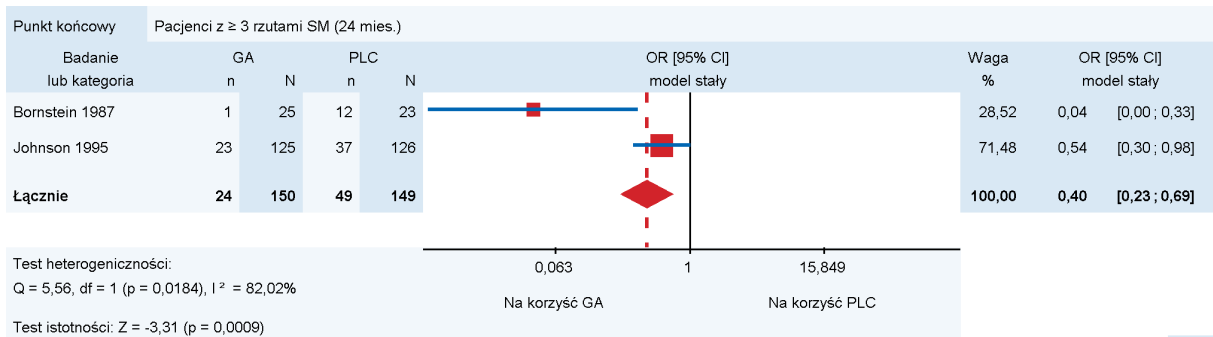


6.2. Wyniki porównania GA vs PLC

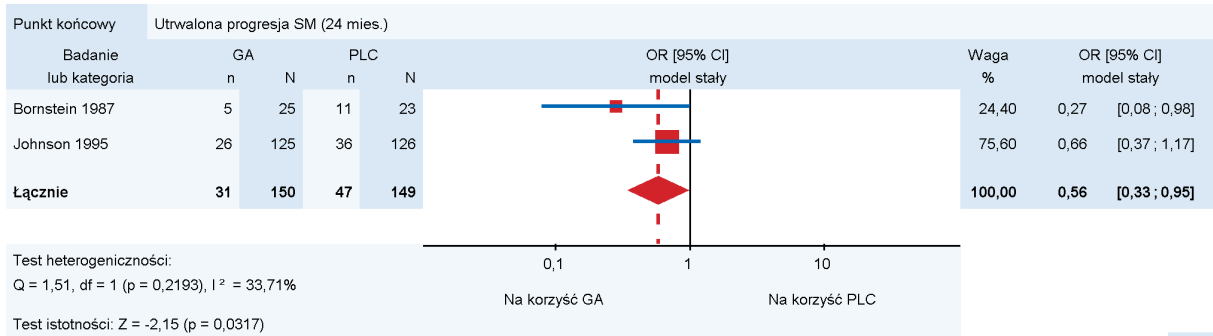
Wykres 19.
Pacjenci wolni od rzutów SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



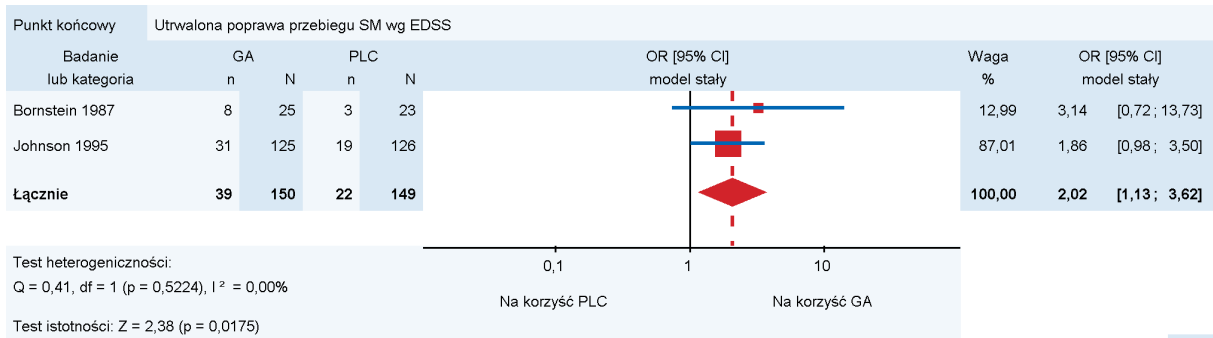
Wykres 20.
Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



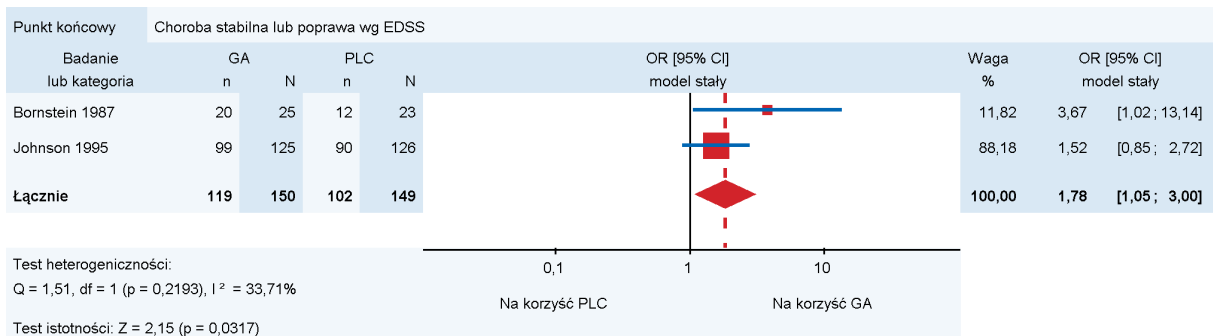
Wykres 21.
Utrwalona progresja niesprawności dla porównania GA vs PLC dla okresu obserwacji 24 mies.



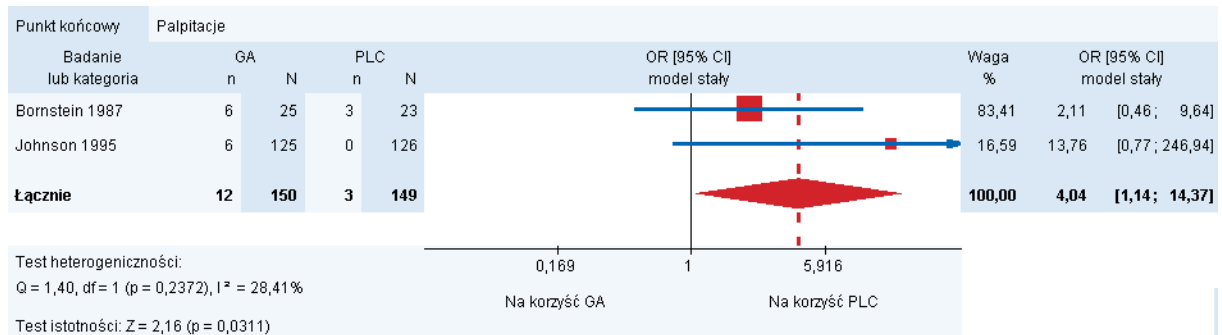
Wykres 22.
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności wg EDSS dla porównania GA vs PLC



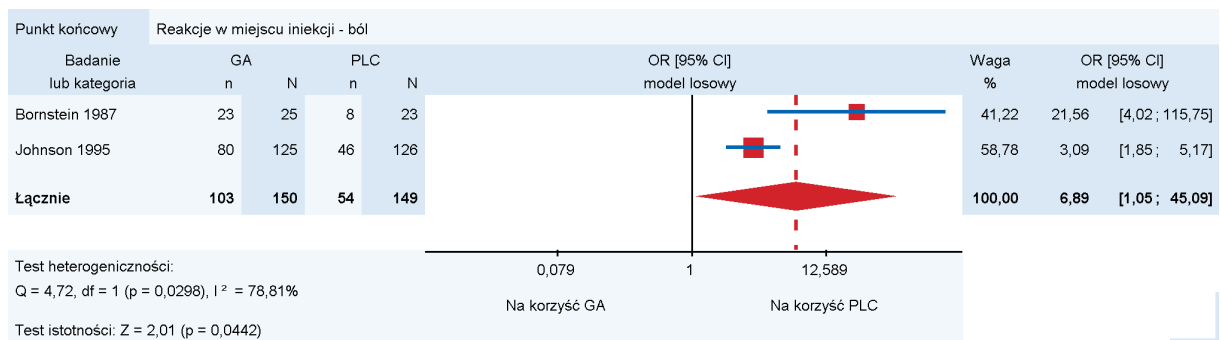
Wykres 23.
Choroba stabilna lub poprawa niesprawności wg EDSS dla porównania GA vs PLC



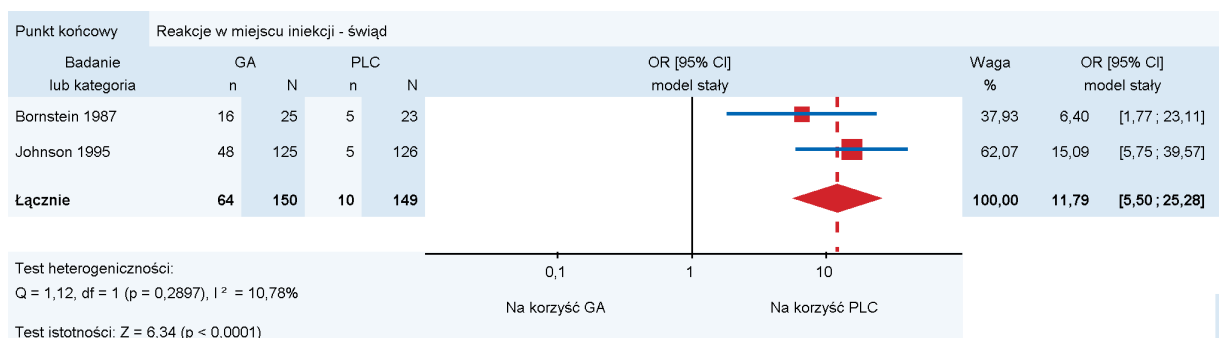
Wykres 24.
Występowanie palpitacji dla porównania GA vs PLC



Wykres 25.
Występowanie bólu w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC

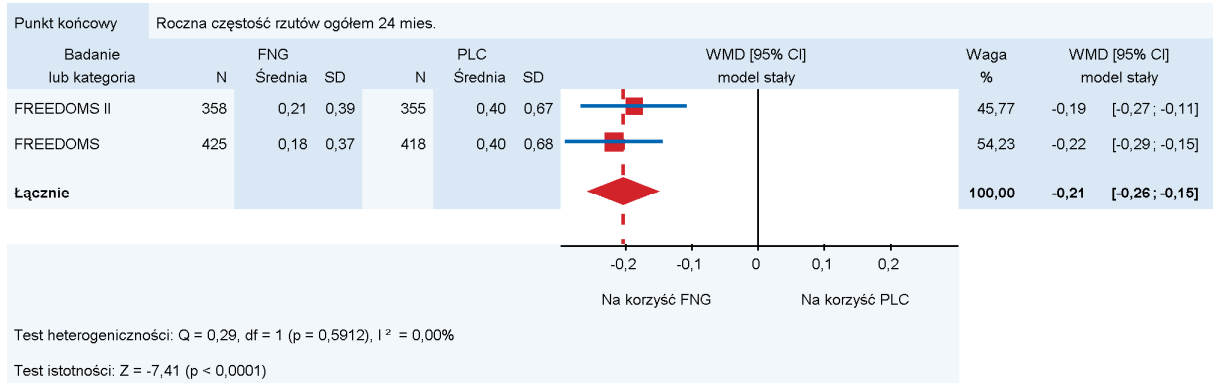


Wykres 26.
Występowanie świądu w miejscu iniekcji dla porównania GA vs PLC

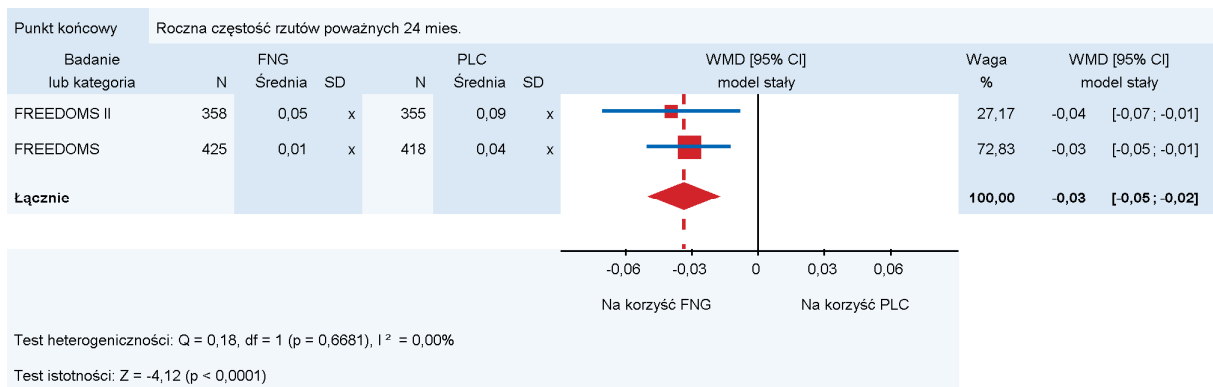


6.3. Wyniki porównania FNG vs PLC

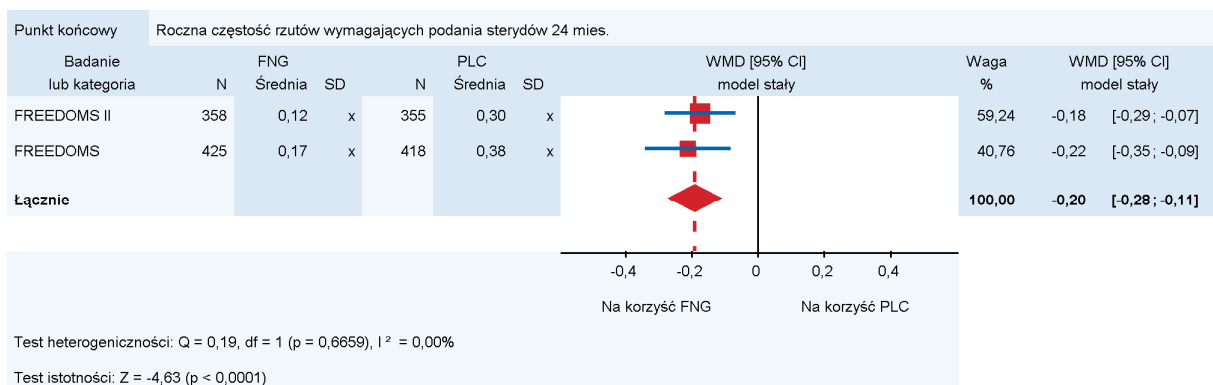
Wykres 27.
Roczny wskaźnik rzutów ogółem dla porównania FNG vs PLC



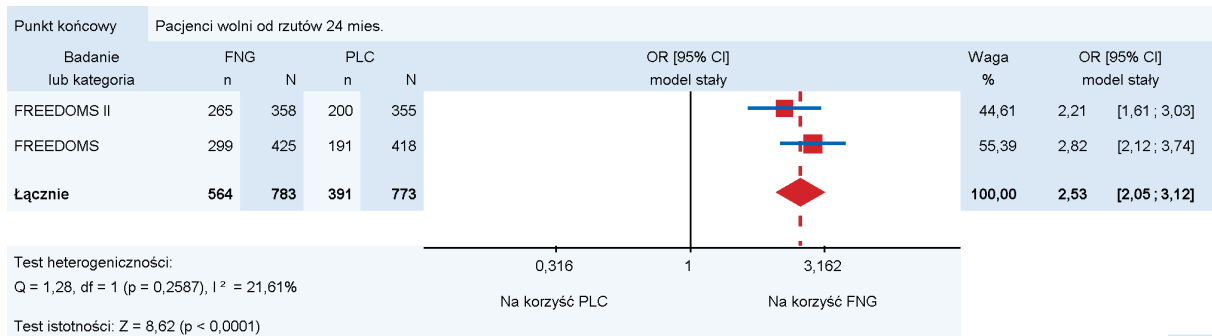
Wykres 28.
Roczny wskaźnik rzutów poważnych dla porównania FNG vs PLC



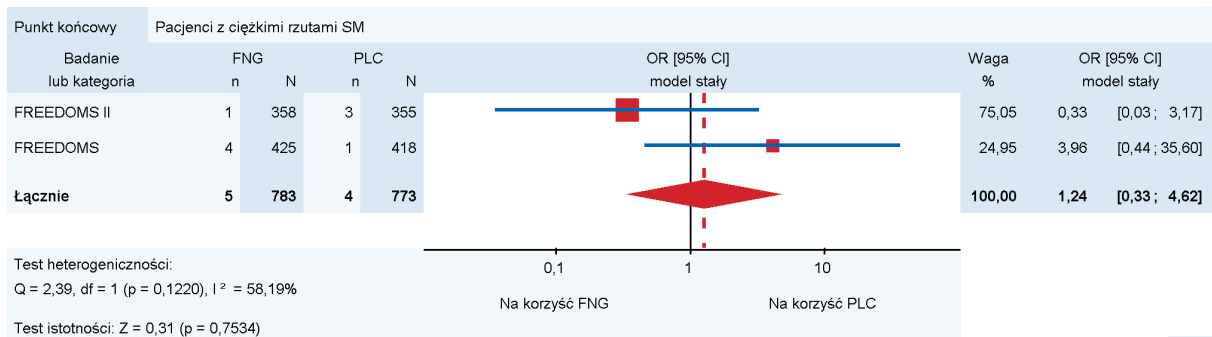
Wykres 29.
Roczny wskaźnik rzutów wymagających podania sterydów dla porównania FNG vs PLC



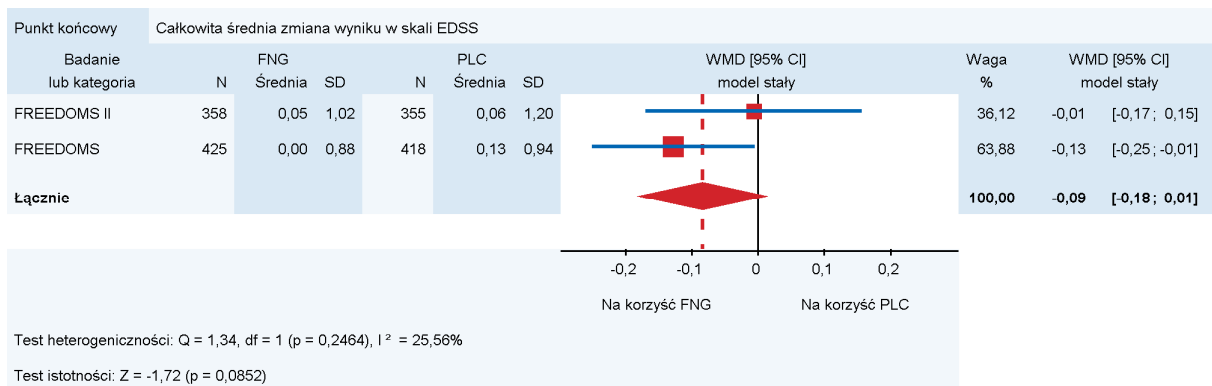
Wykres 30.
Pacjenci wolni od rzutów SM dla porównania FNG vs PLC



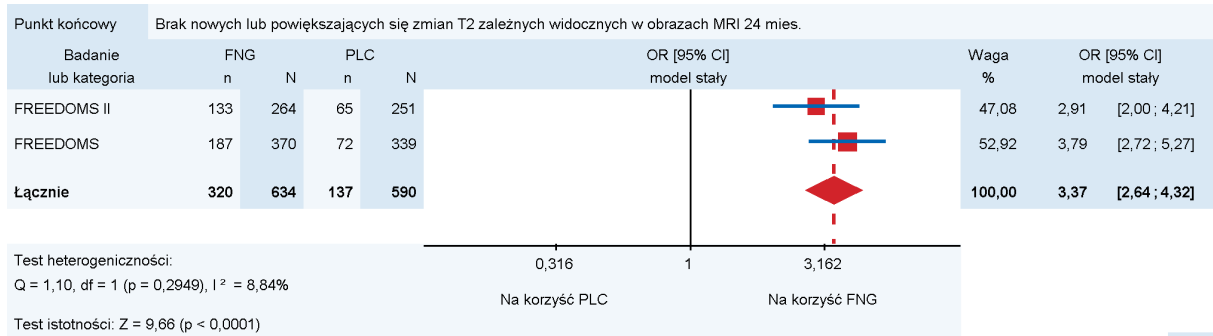
Wykres 31.
Pacjenci z ciężkimi rzutami SM dla porównania FNG vs PLC



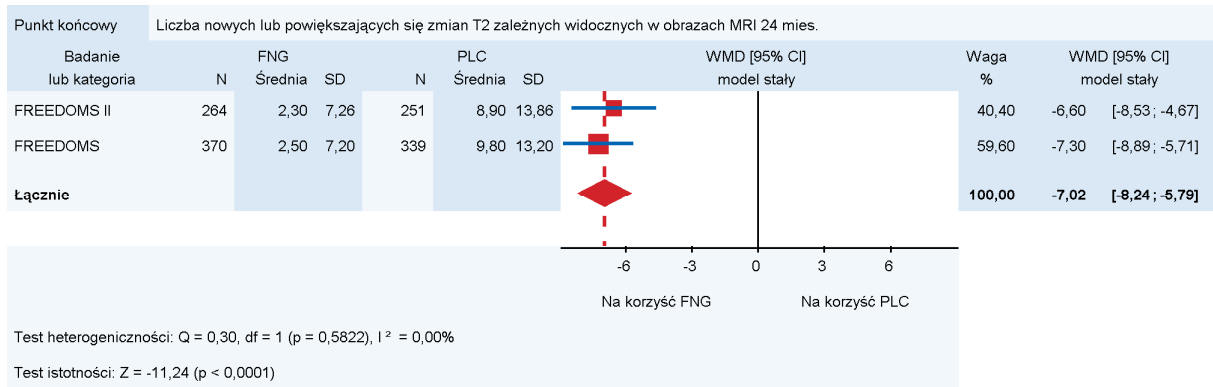
Wykres 32.
Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS dla porównania FNG vs PLC



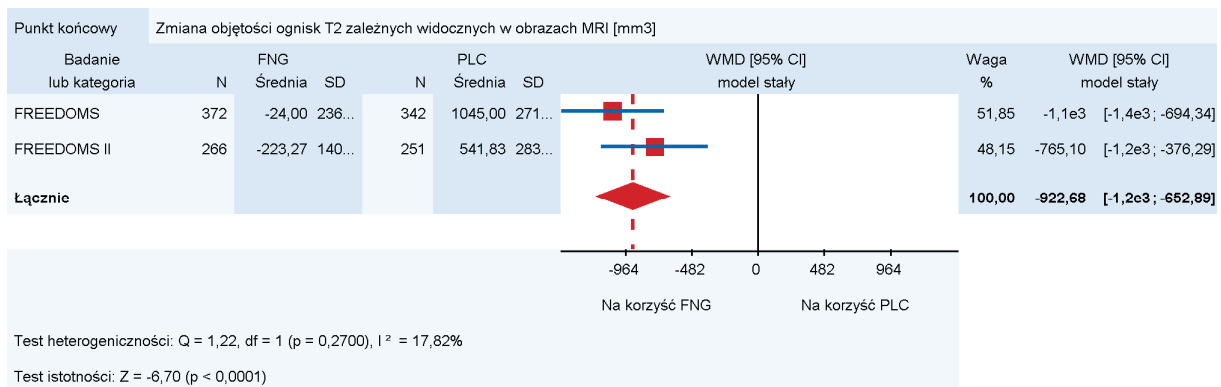
Wykres 33.
Brak nowych lub powiększających się zmian T2 zależnych widocznych w obrazach MRI dla porównania FNG vs PLC



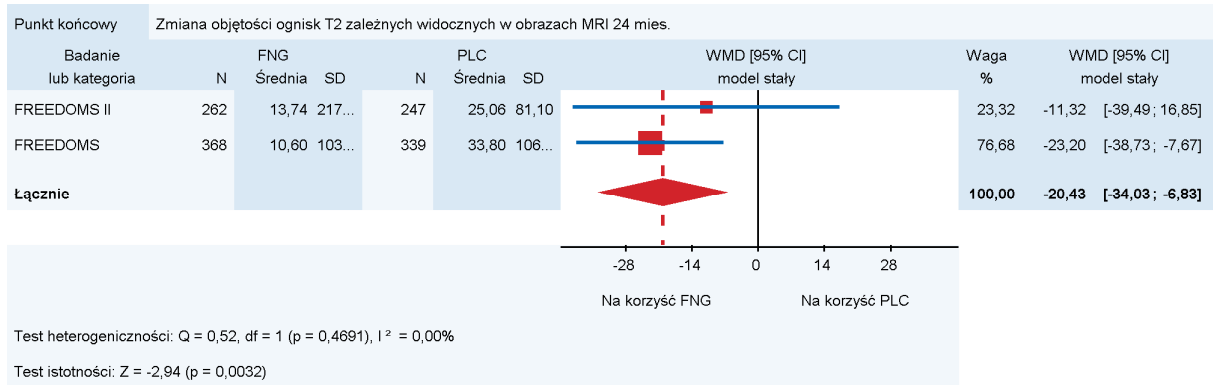
Wykres 34.
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2 zależnych widocznych w obrazach MRI dla porównania FNG vs PLC



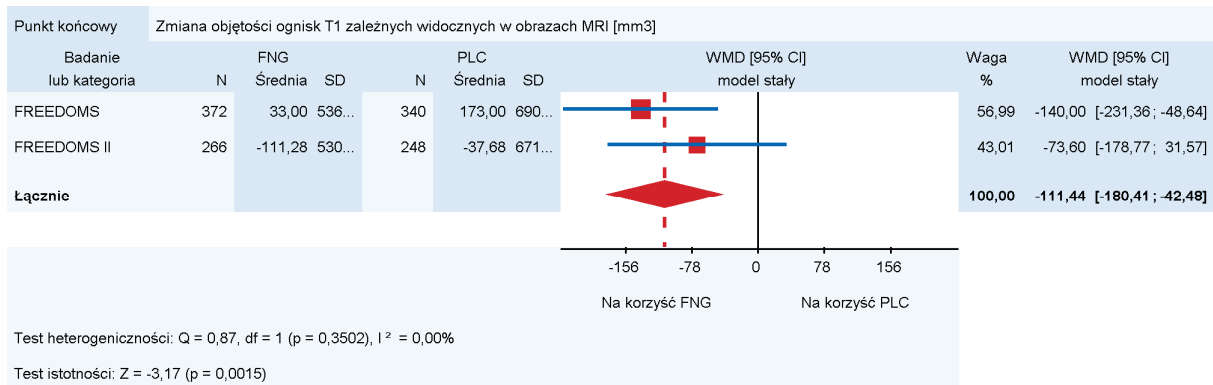
Wykres 35.
Zmiana objętości ognisk T2 zależnych widocznych w obrazach MRI dla porównania FNG vs PLC [mm³]



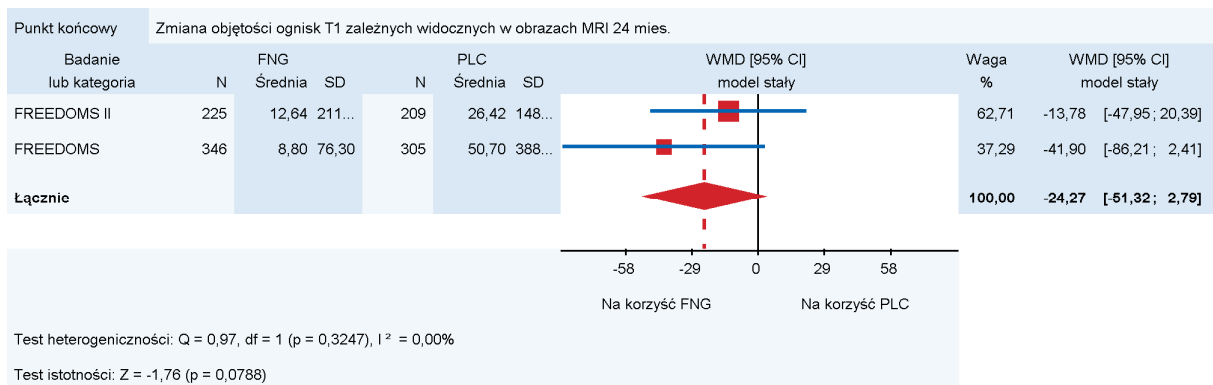
Wykres 36.
Zmiana objętości ognisk T2 zależnych widocznych w obrazach MRI dla porównania FNG vs PLC [%]



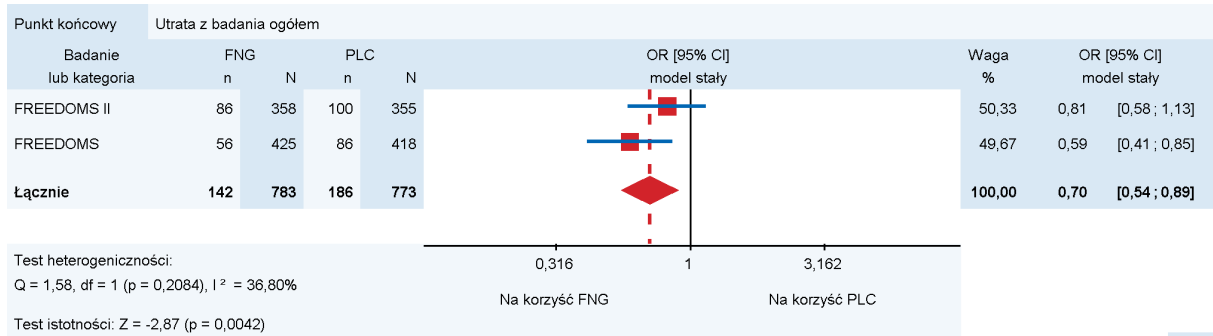
Wykres 37.
Zmiana objętości ognisk T1 zależnych widocznych w obrazach MRI dla porównania FNG vs PLC [mm³]



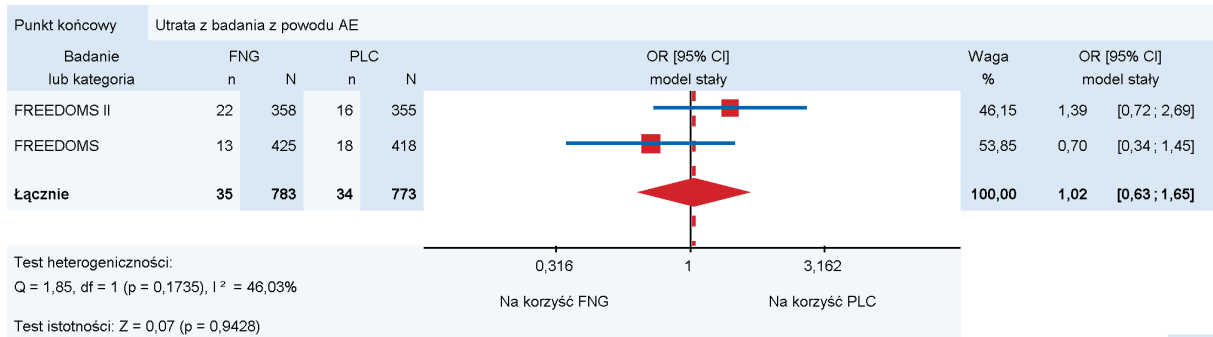
Wykres 38.
Zmiana objętości ognisk T1 zależnych widocznych w obrazach MRI dla porównania FNG vs PLC [%]



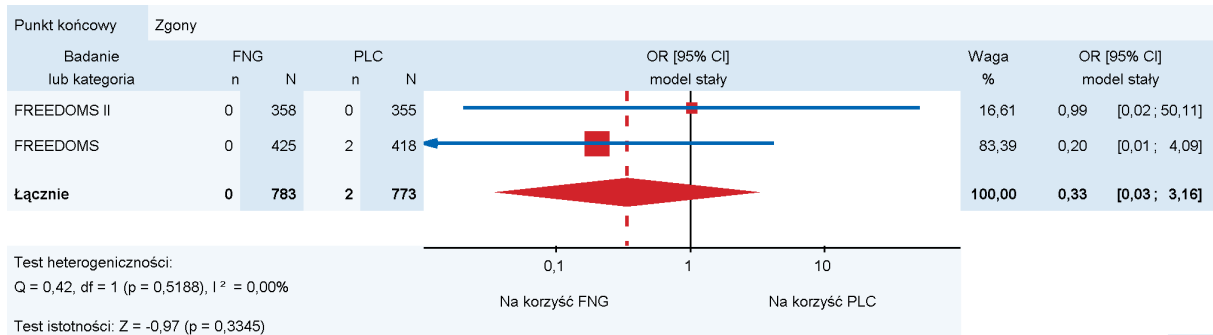
Wykres 39.
Utrata z badania ogółem dla porównania FNG vs PLC



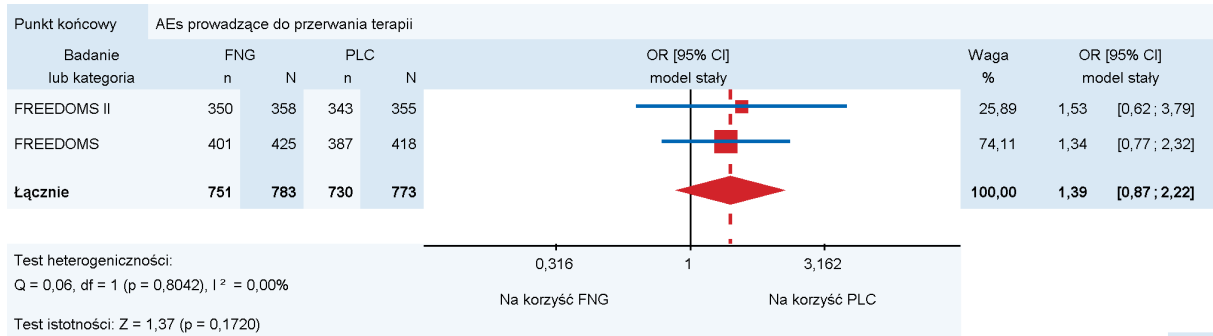
Wykres 40.
Utrata z powodu AEs dla porównania FNG vs PLC



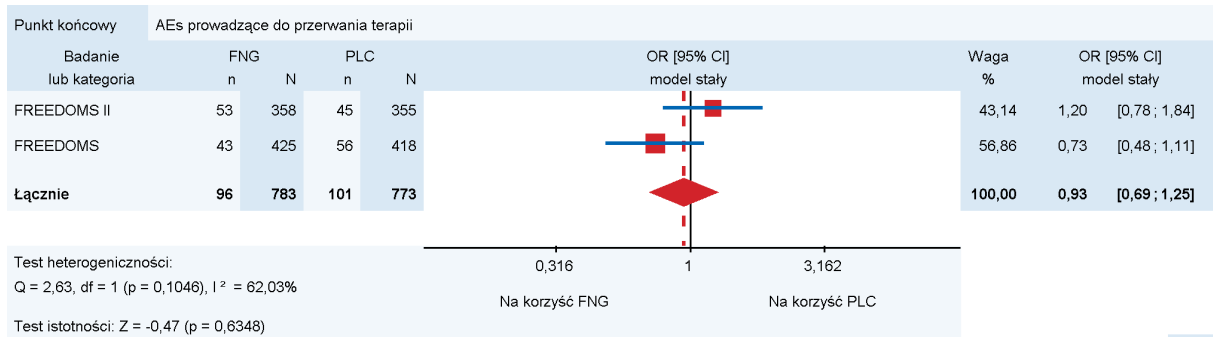
Wykres 41.
Zgony dla porównania FNG vs PLC



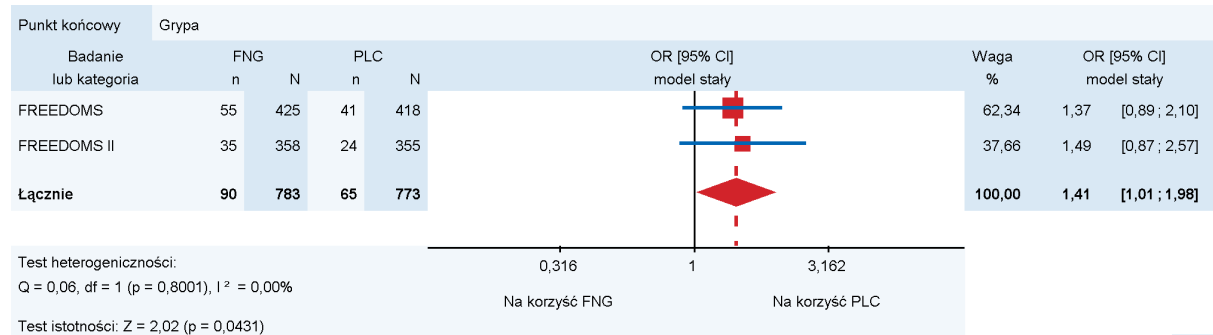
Wykres 42.
Występowanie AEs ogółem dla porównania FNG vs PLC



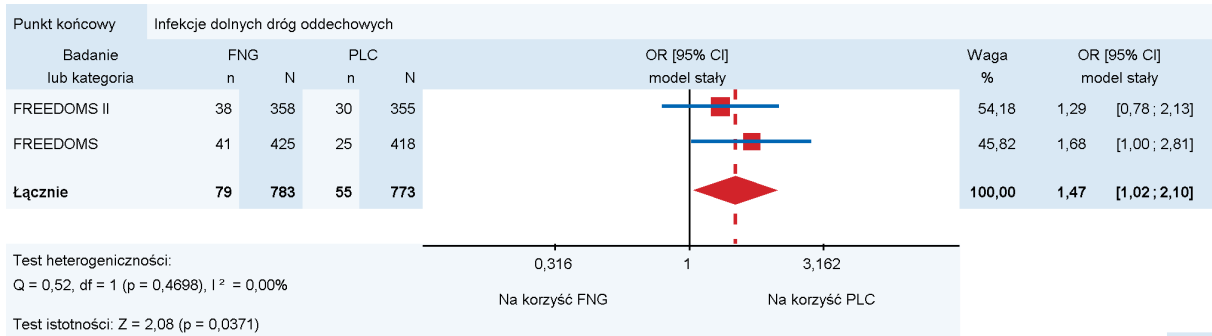
Wykres 43.
Występowanie SAEs dla porównania FNG vs PLC



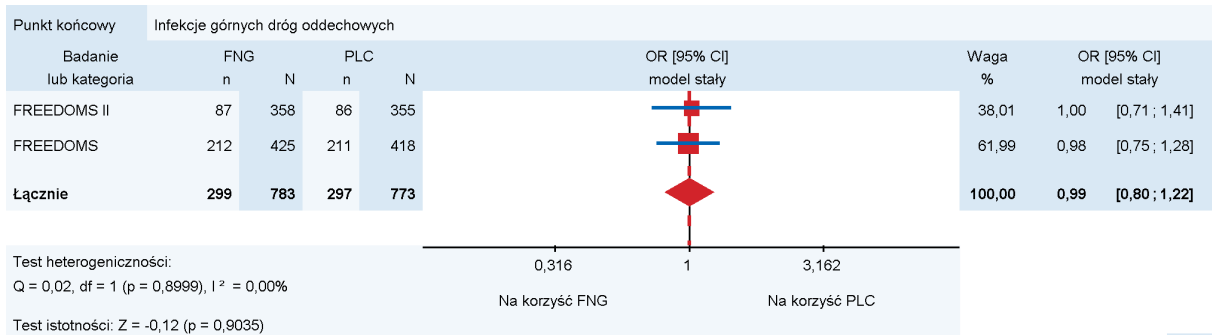
Wykres 44.
Występowanie grypy dla porównania FNG vs PLC



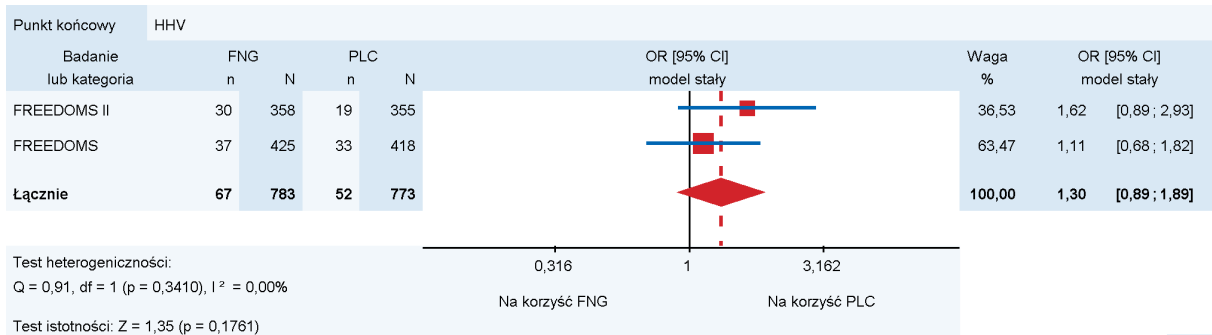
Wykres 45.
Występowanie infekcji dolnych dróg oddechowych dla porównania FNG vs PLC



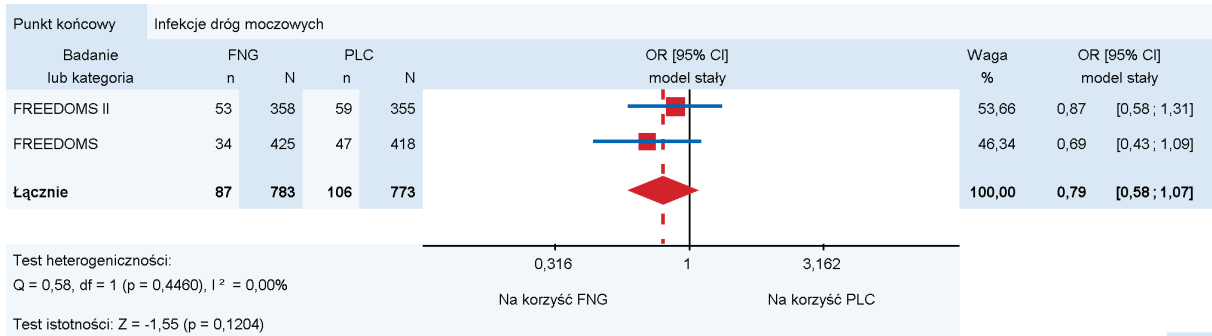
Wykres 46.
Występowanie infekcji górnych dróg oddechowych dla porównania FNG vs PLC



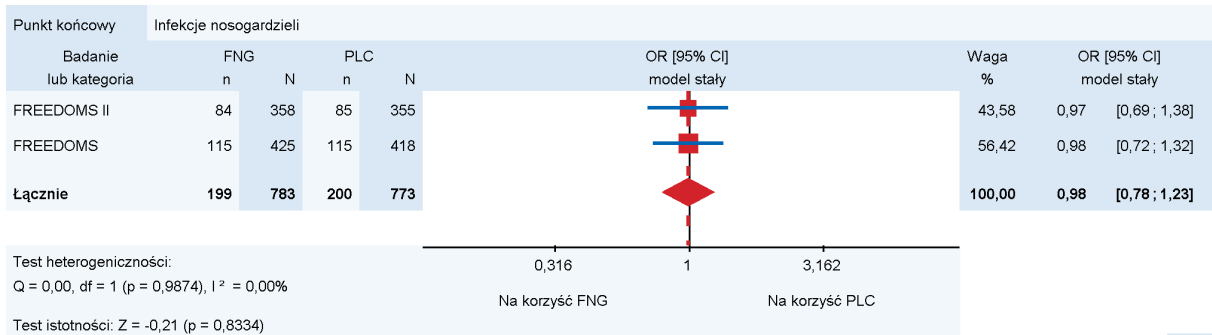
Wykres 47.
Występowanie infekcji HHV dla porównania FNG vs PLC



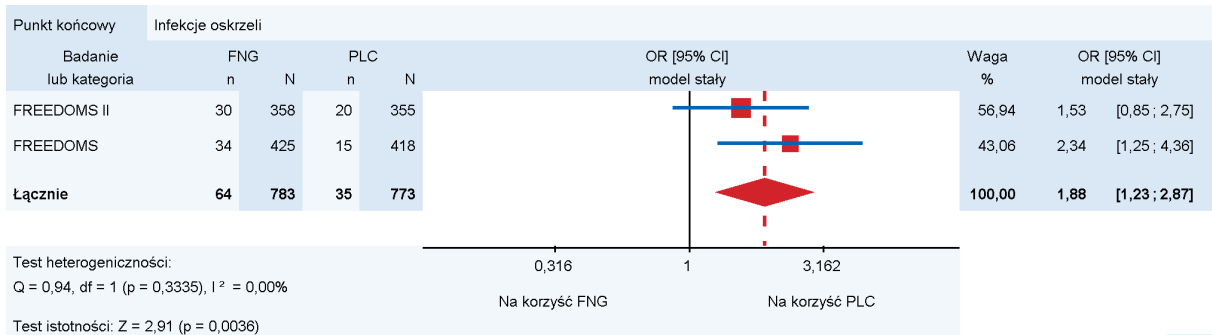
Wykres 48.
Występowanie infekcji dróg moczowych dla porównania FNG vs PLC



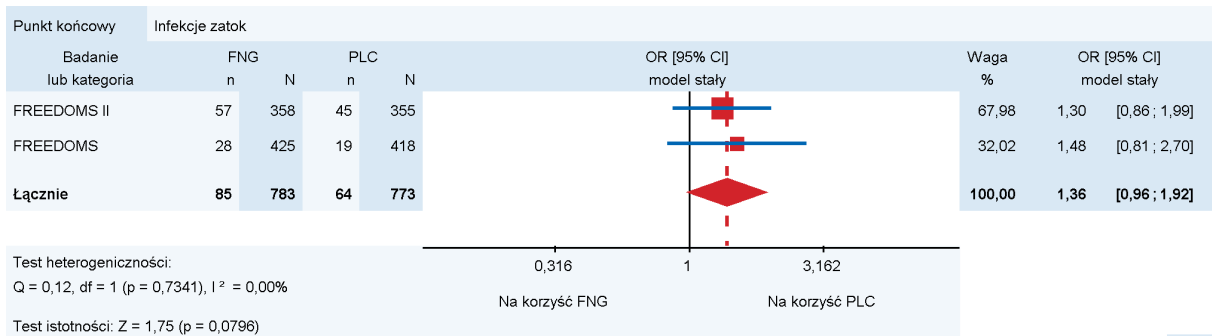
Wykres 49.
Występowanie infekcji nosogardzieli dla porównania FNG vs PLC



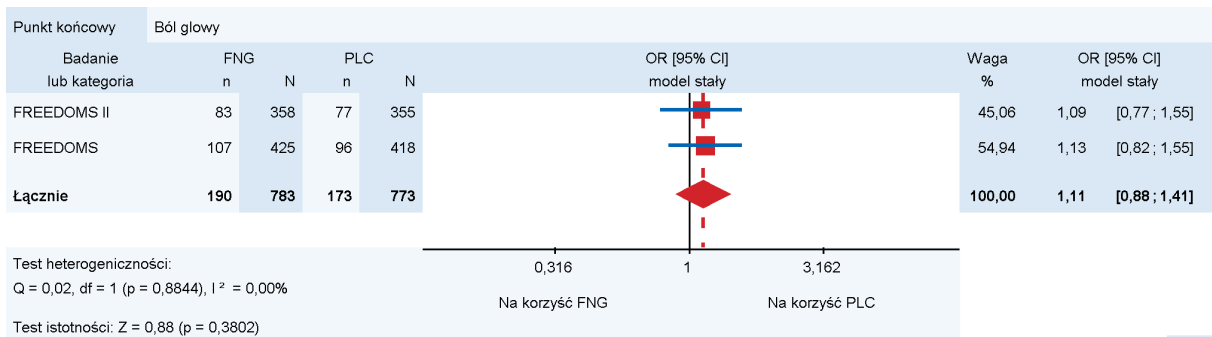
Wykres 50.
Występowanie infekcji oskrzeli dla porównania FNG vs PLC



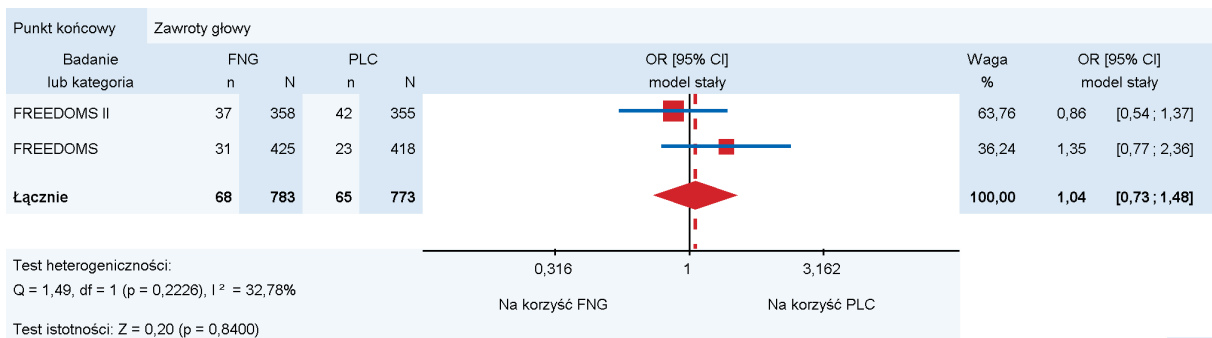
Wykres 51. Występowanie infekcji zatok dla porównania FNG vs PLC



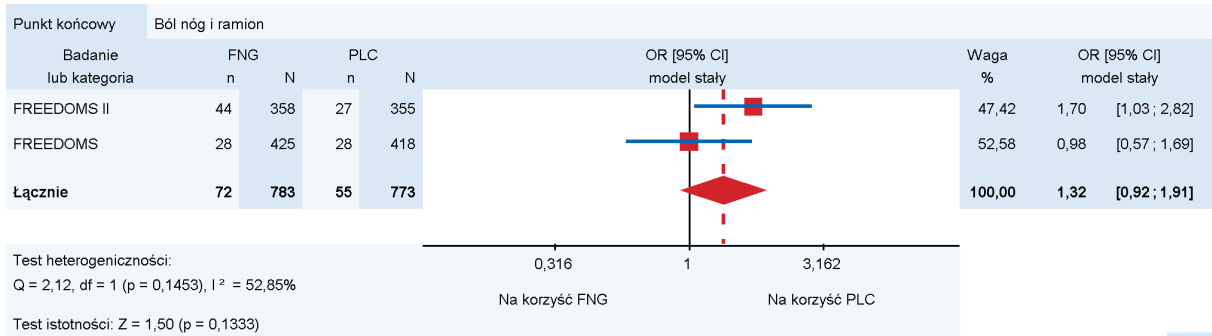
Wykres 52. Występowanie bólu głowy dla porównania FNG vs PLC



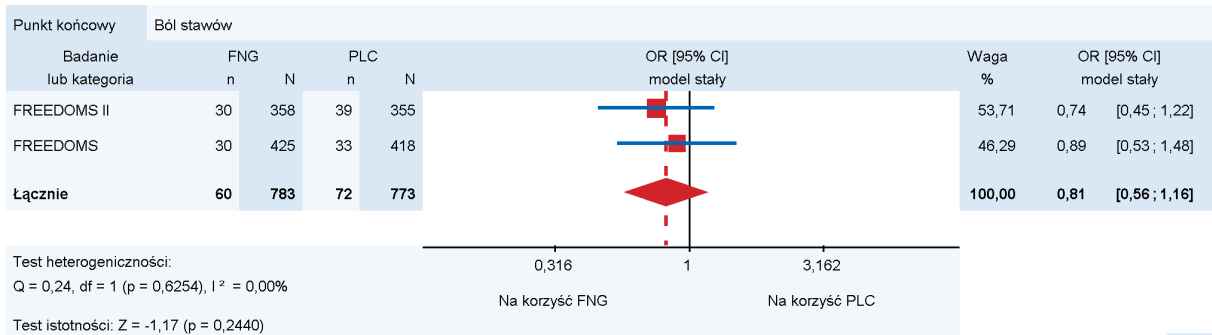
Wykres 53. Występowanie nieukładowych zawrotów głowy dla porównania FNG vs PLC



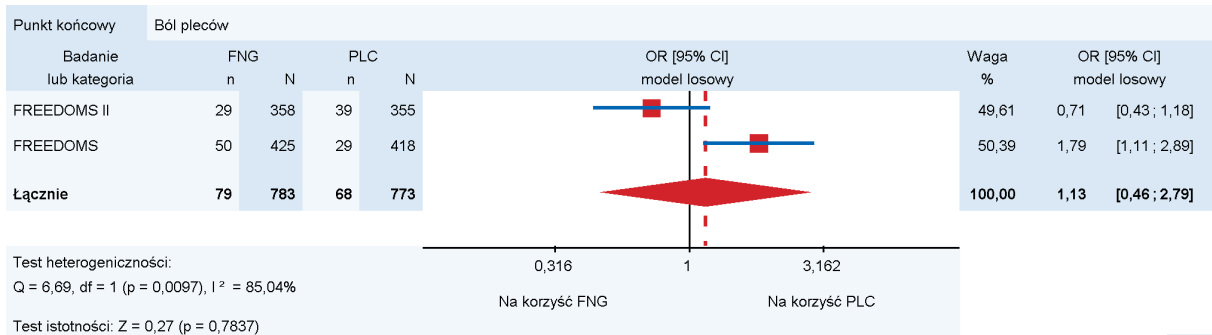
Wykres 54.
Występowanie bólu nóg i ramion dla porównania FNG vs PLC



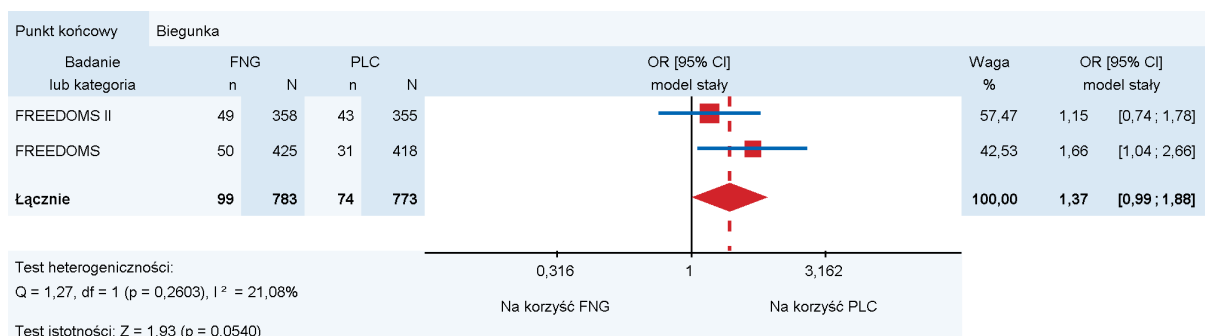
Wykres 55.
Występowanie bólu stawów dla porównania FNG vs PLC



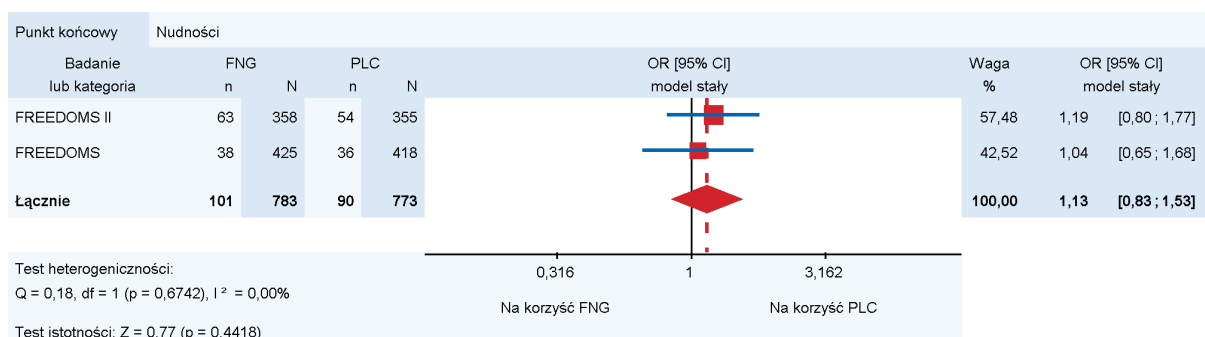
Wykres 56.
Występowanie bólu w plecach dla porównania FNG vs PLC



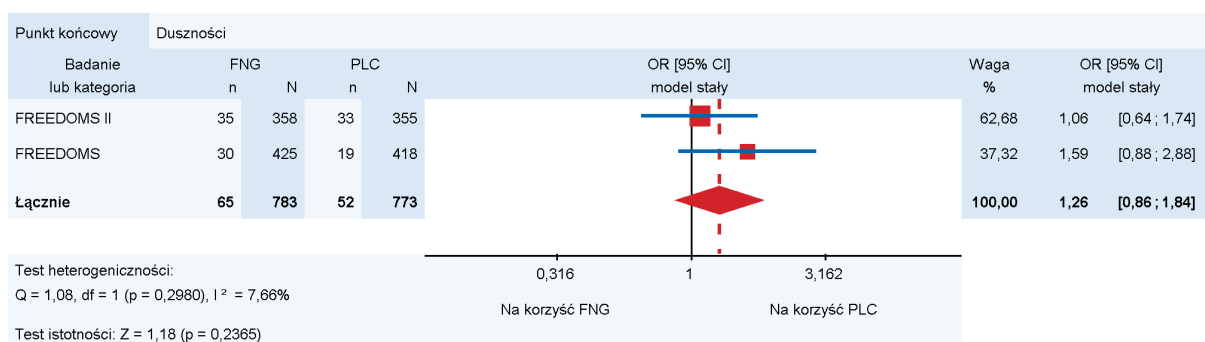
Wykres 57. Występowanie biegunki dla porównania FNG vs PLC



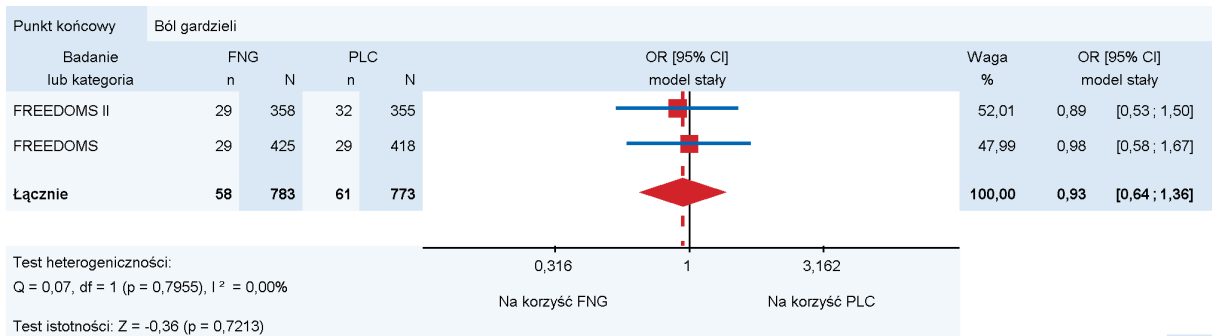
Wykres 58. Występowanie nudności dla porównania FNG vs PLC



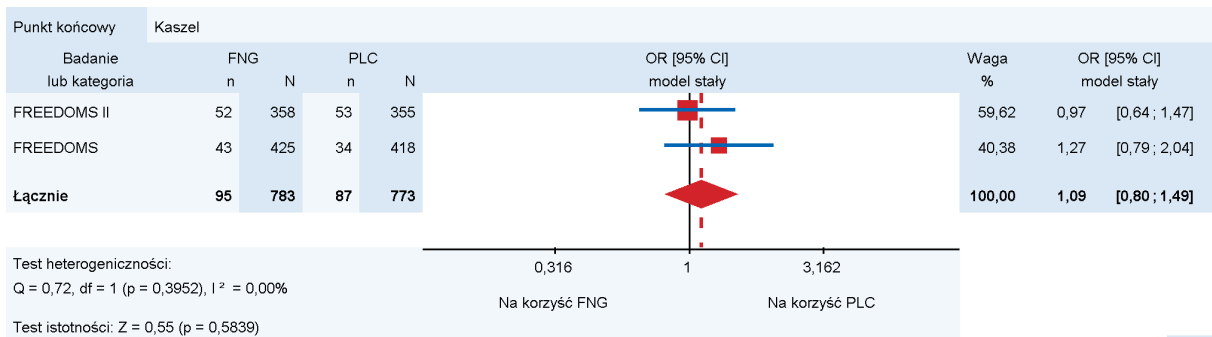
Wykres 59. Występowanie duszności dla porównania FNG vs PLC



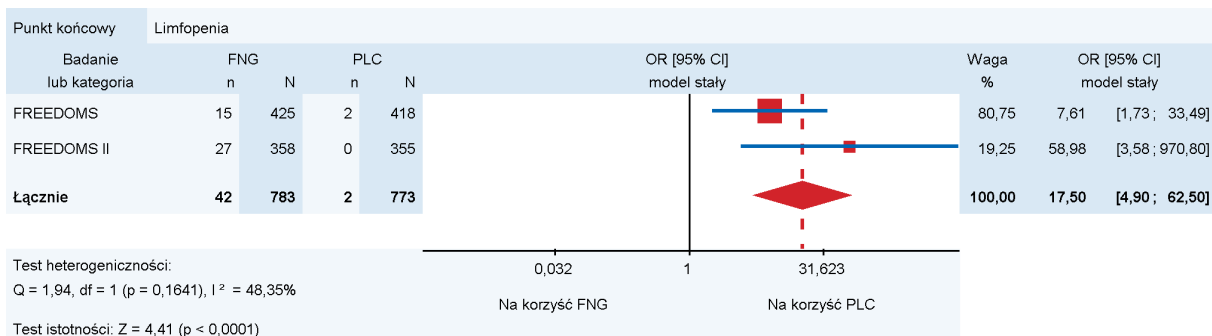
Wykres 60.
Występowanie bólu gardzieli dla porównania FNG vs PLC



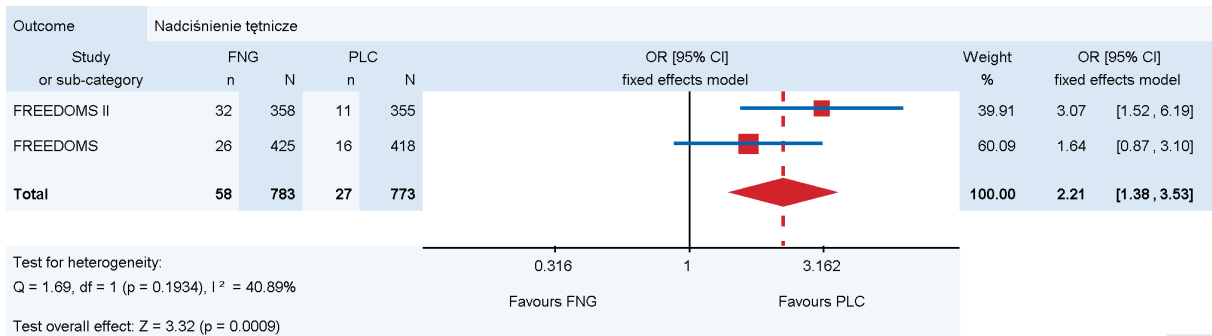
Wykres 61.
Występowanie kaszlu dla porównania FNG vs PLC



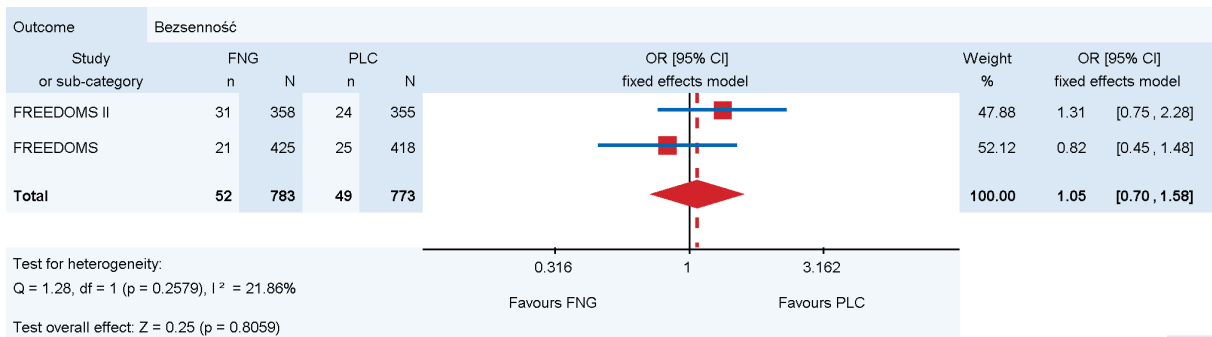
Wykres 62.
Występowanie limfopenii dla porównania FNG vs PLC



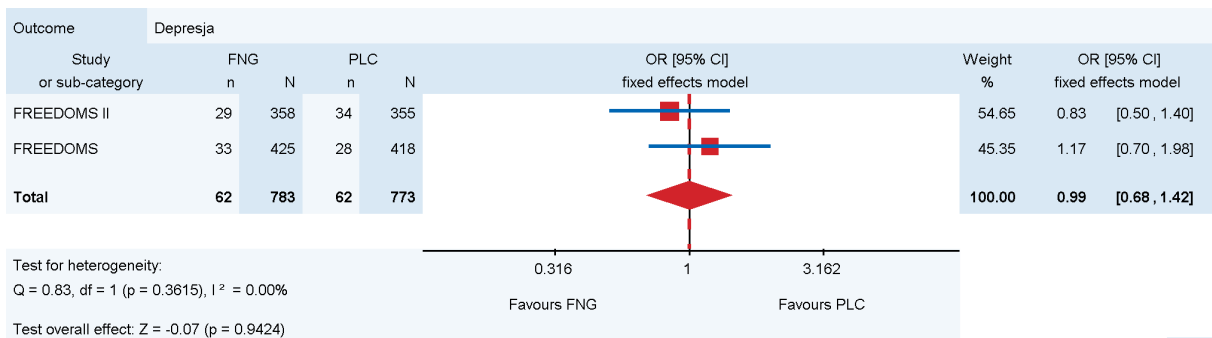
Wykres 63.
Występowanie nadciśnienia tętniczego dla porównania FNG vs PLC



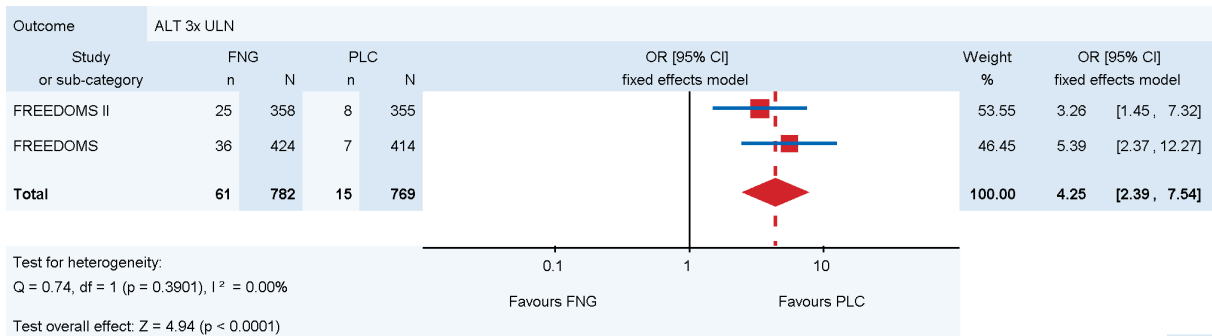
Wykres 64.
Występowanie bezsenności dla porównania FNG vs PLC



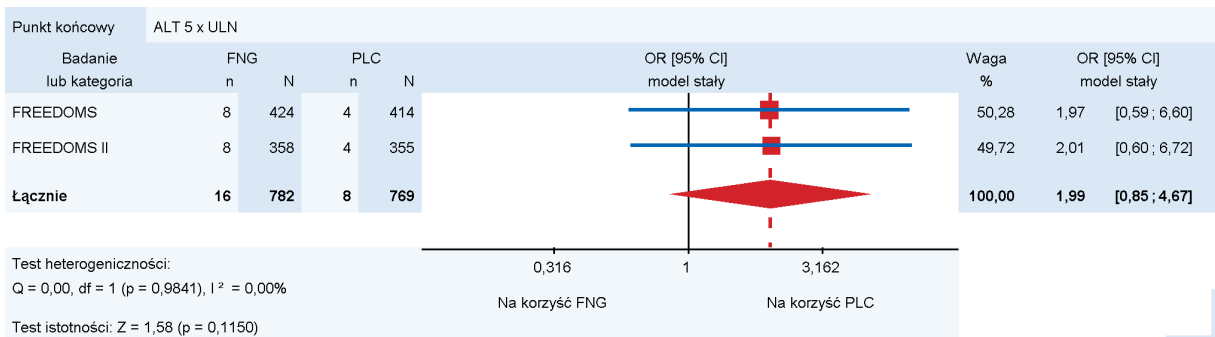
Wykres 65.
Występowanie depresji dla porównania FNG vs PLC



Wykres 66.
Poziom ALT 3 x ULN dla porównania FNG vs PLC

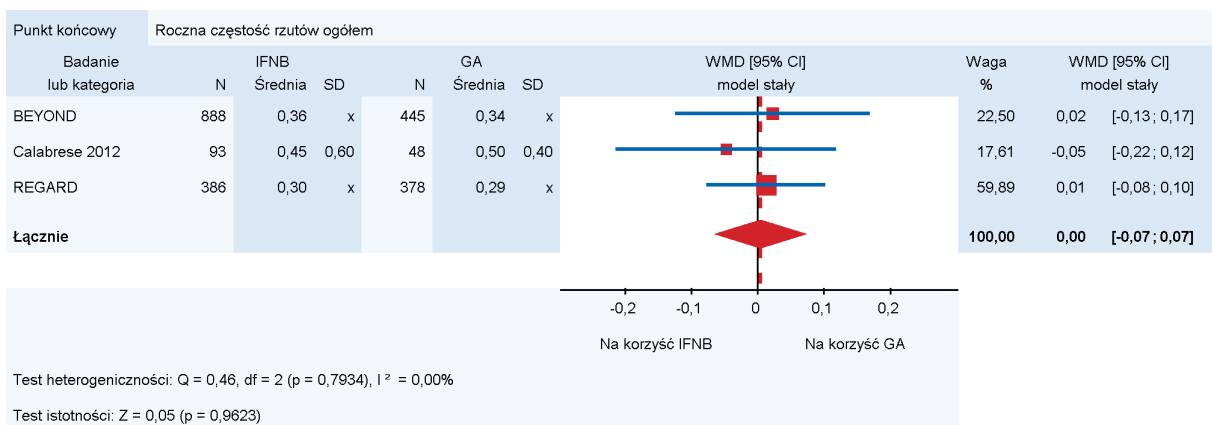


Wykres 67.
Poziom ALT 5 x ULN dla porównania FNG vs PLC

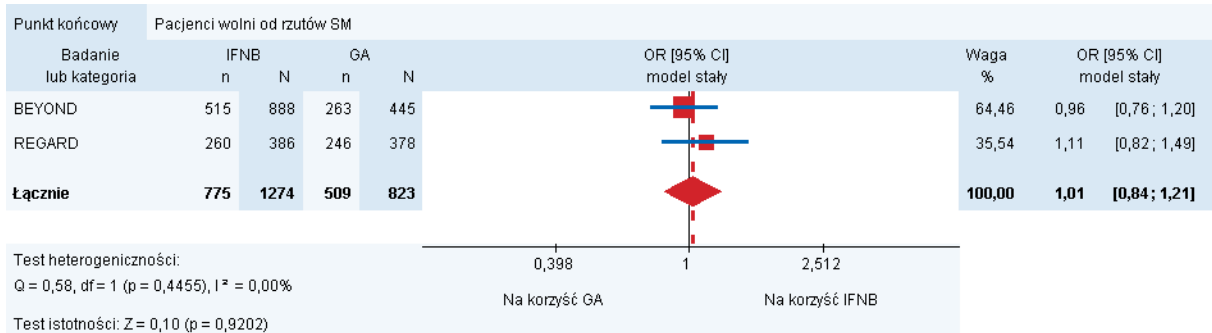


6.4. Wyniki porównania IFNB vs GA

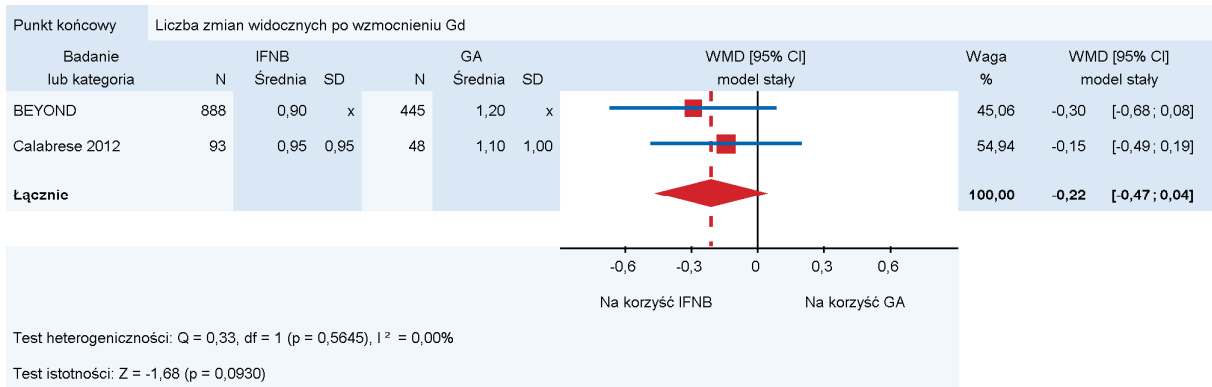
Wykres 68.
Roczny wskaźnik rzutów ogółem dla porównania IFNB vs GA



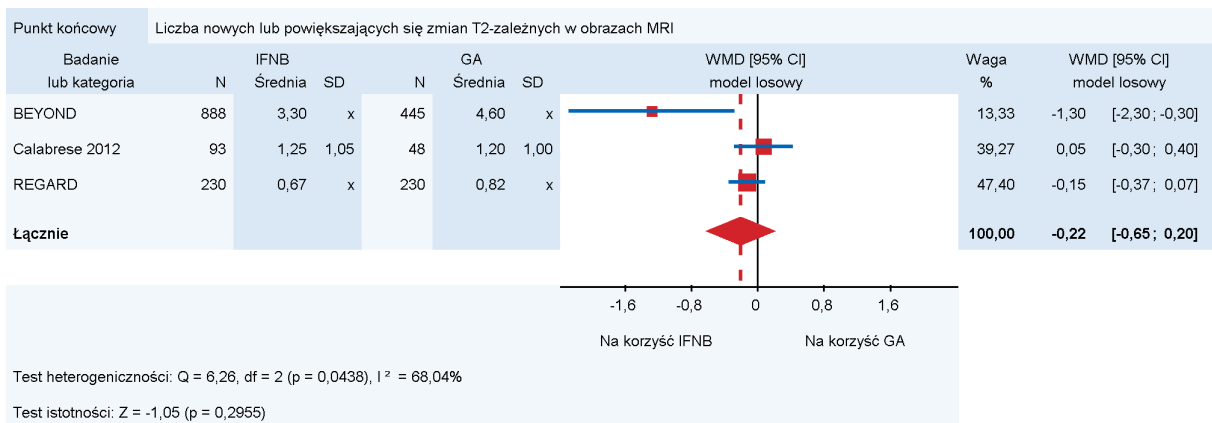
Wykres 69.
Pacjenci wolni od rzutów SM dla porównania IFNB vs GA



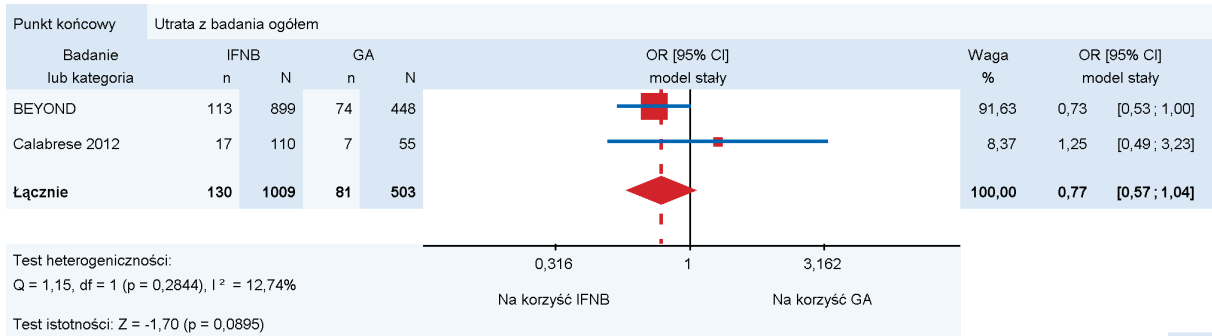
Wykres 70.
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd dla porównania IFNB vs GA



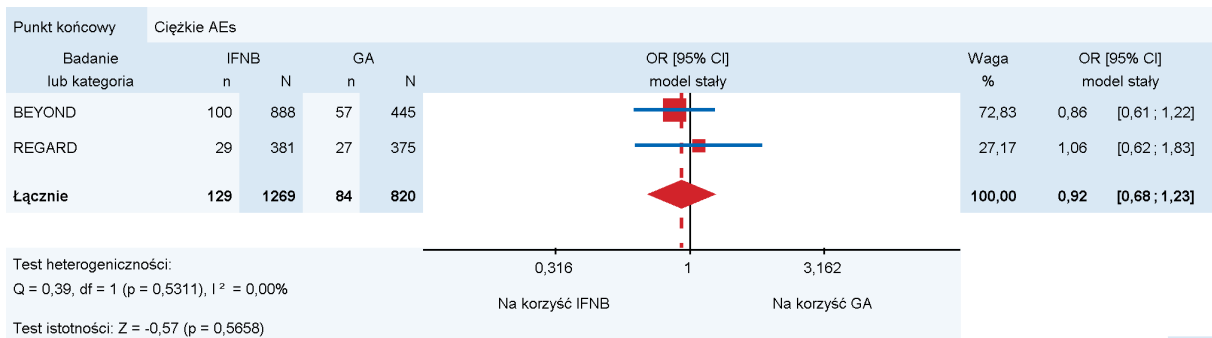
Wykres 71.
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w obrazach MRI dla porównania IFNB vs GA



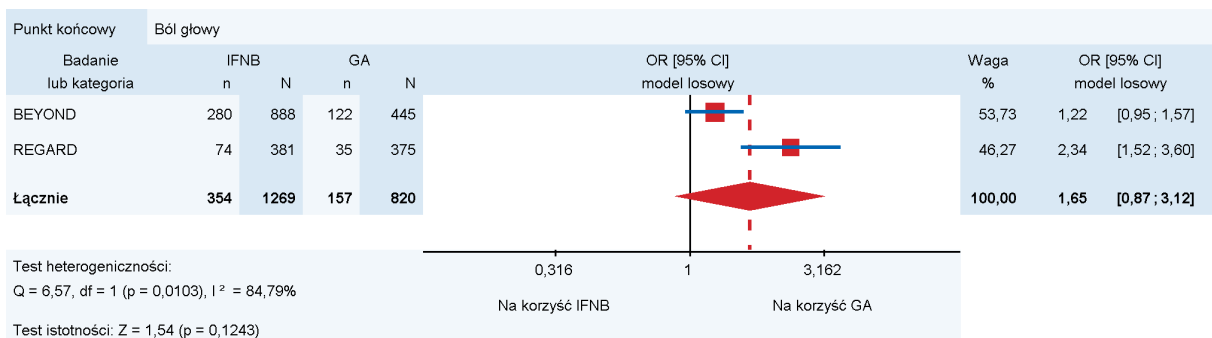
Wykres 72.
Utrata z badania ogółem dla porównania IFNB vs GA



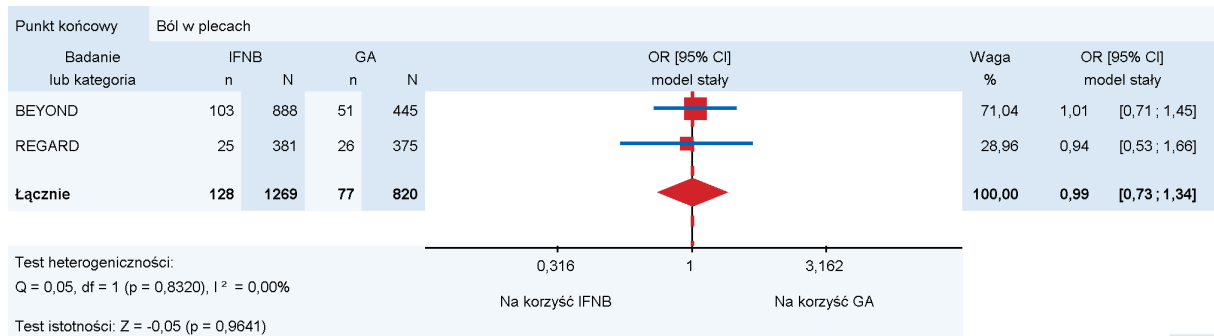
Wykres 73.
Występowanie ciężkich AEs dla porównania IFNB vs GA



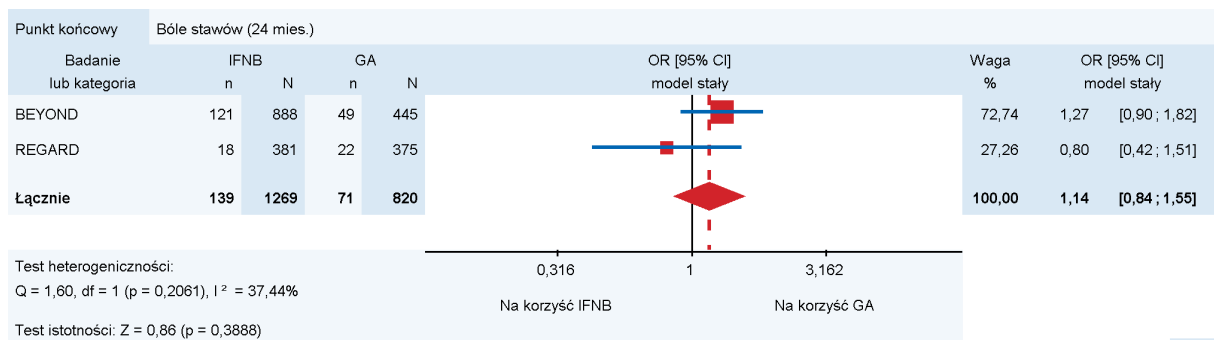
Wykres 74.
Występowanie bólu głowy dla porównania IFNB vs GA



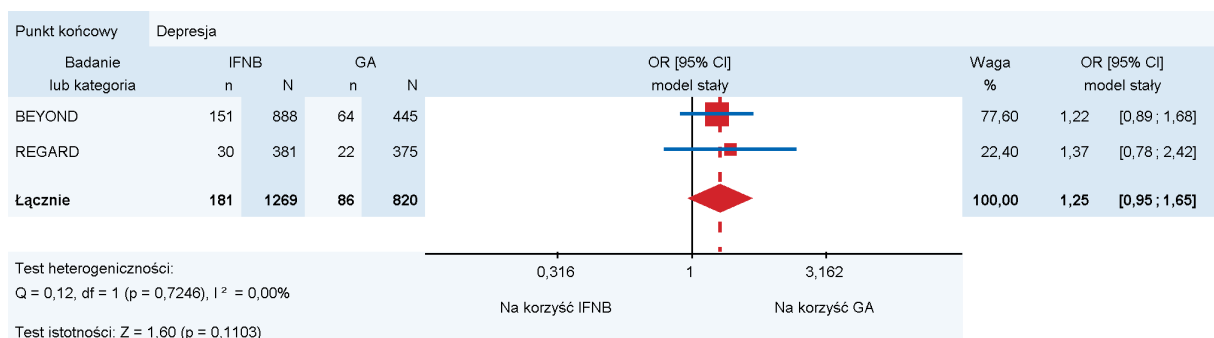
Wykres 75.
Występowanie bólu w plecach dla porównania IFNB vs GA



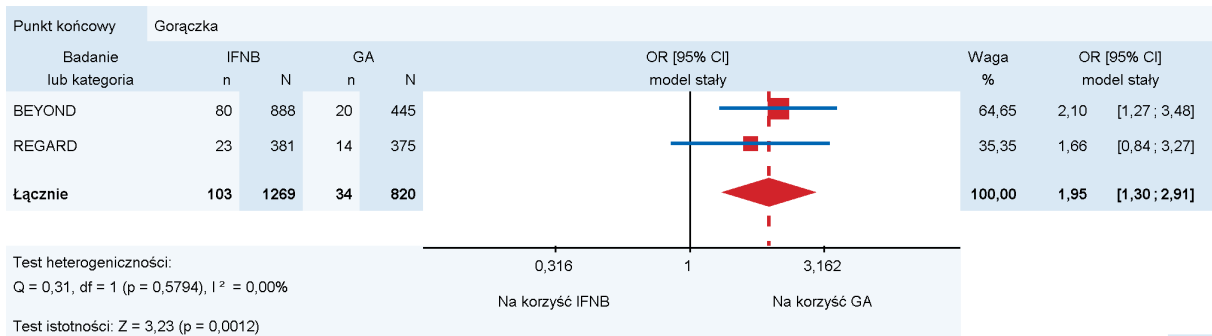
Wykres 76.
Występowanie bólu stawów dla porównania IFNB vs GA



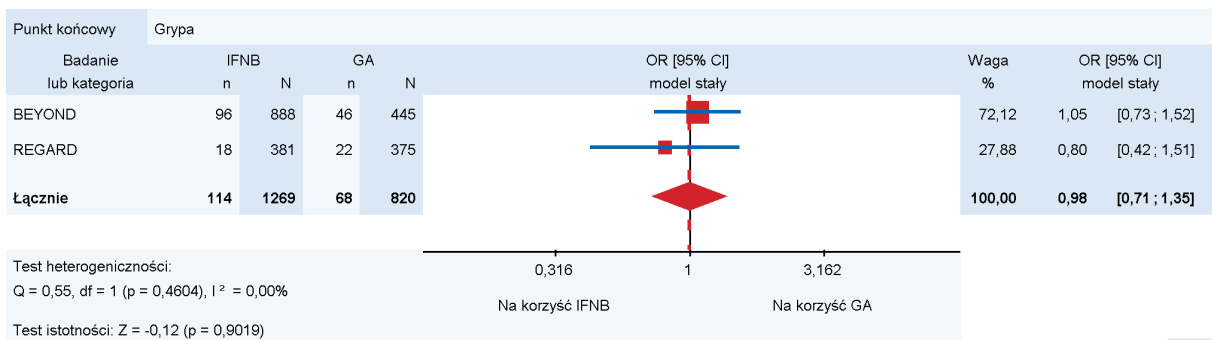
Wykres 77.
Występowanie depresji dla porównania IFNB vs GA



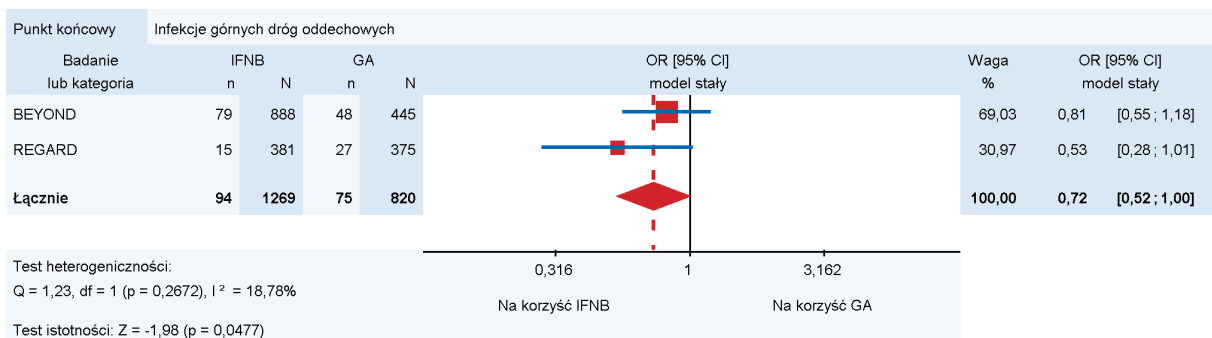
Wykres 78.
Występowanie gorączki dla porównania IFNB vs GA



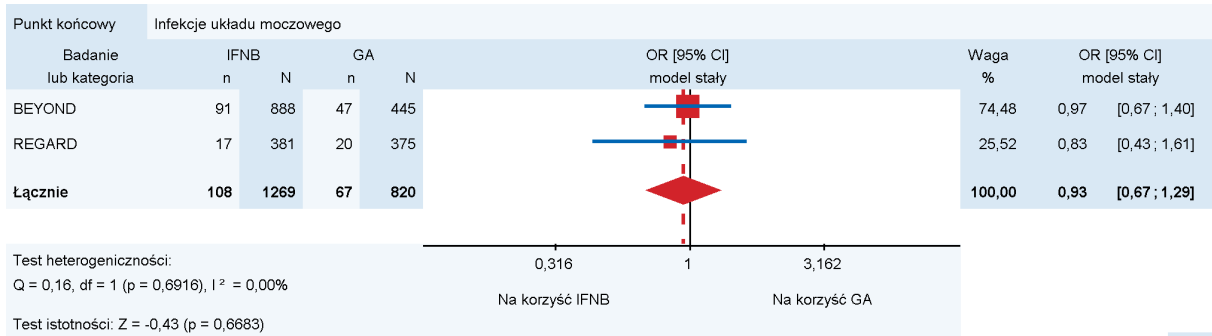
Wykres 79.
Występowanie grypy dla porównania IFNB vs GA



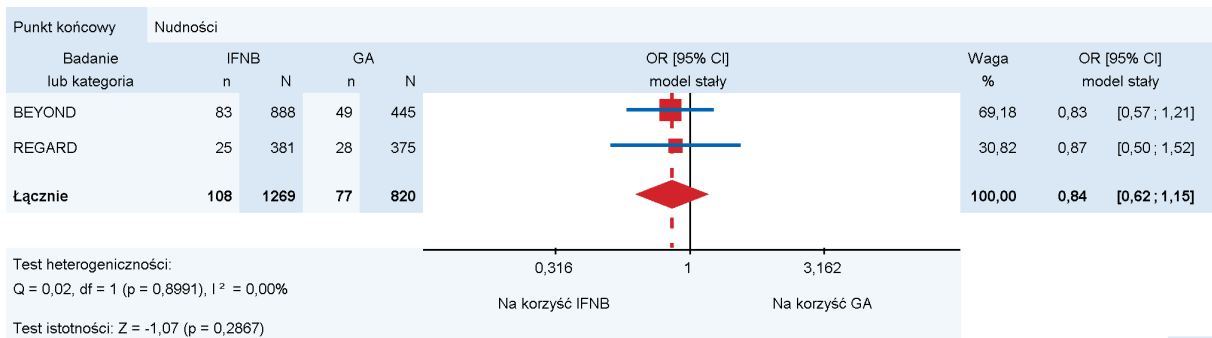
Wykres 80.
Występowanie infekcji górnych dróg oddechowych dla porównania IFNB vs GA



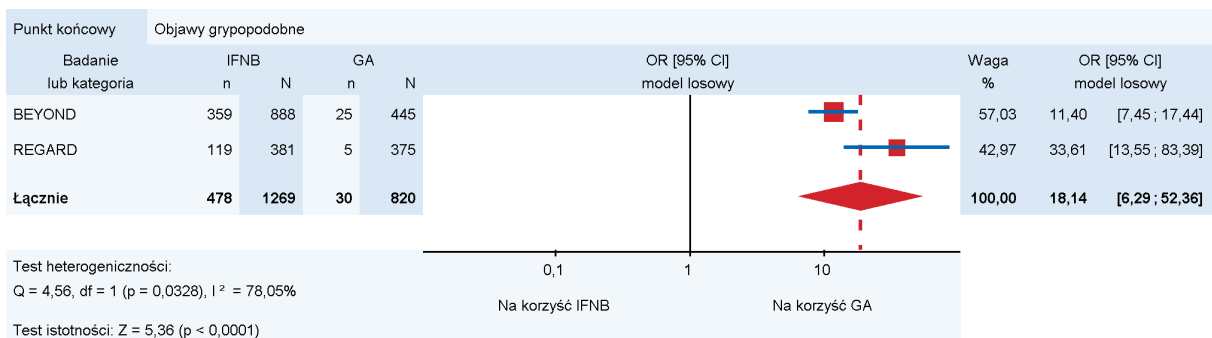
Wykres 81.
Występowanie infekcji układu moczowego dla porównania IFNB vs GA



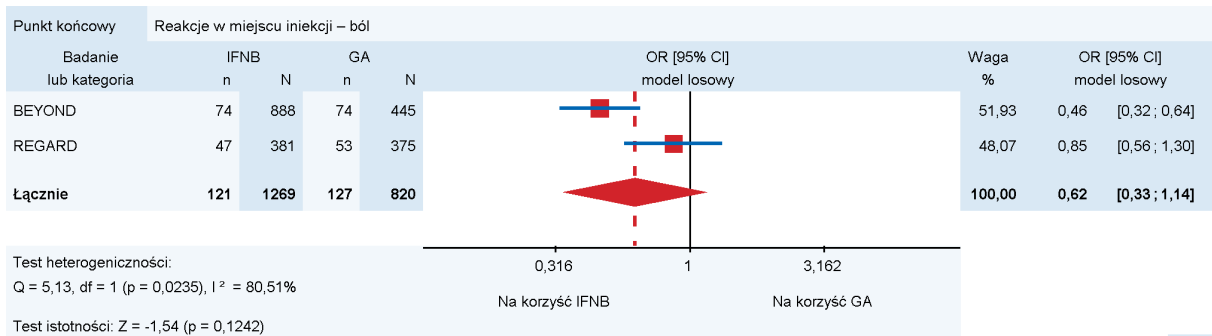
Wykres 82.
Występowanie nudności dla porównania IFNB vs GA



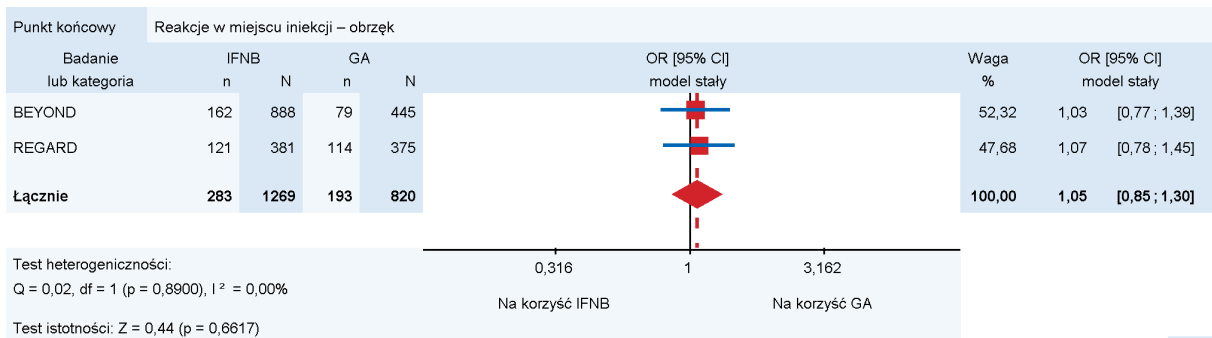
Wykres 83.
Występowanie objawów grypopodobne dla porównania IFNB vs GA



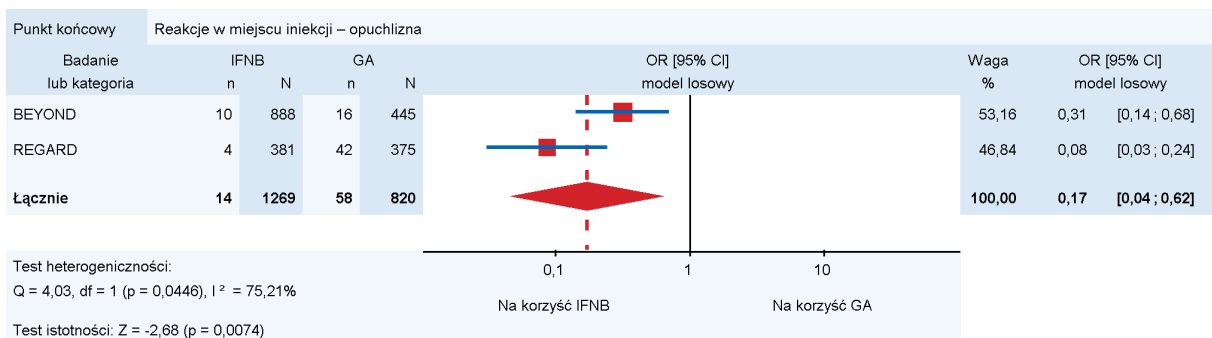
Wykres 84.
Występowanie bólu w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA



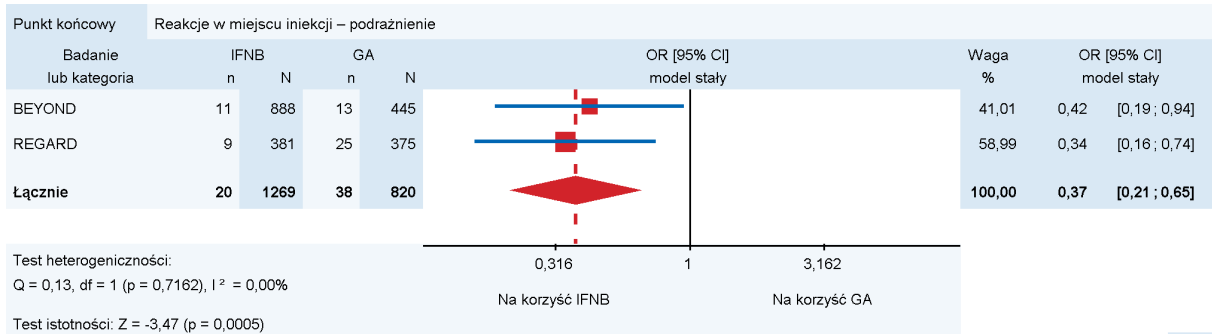
Wykres 85.
Występowanie obrzęku w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA



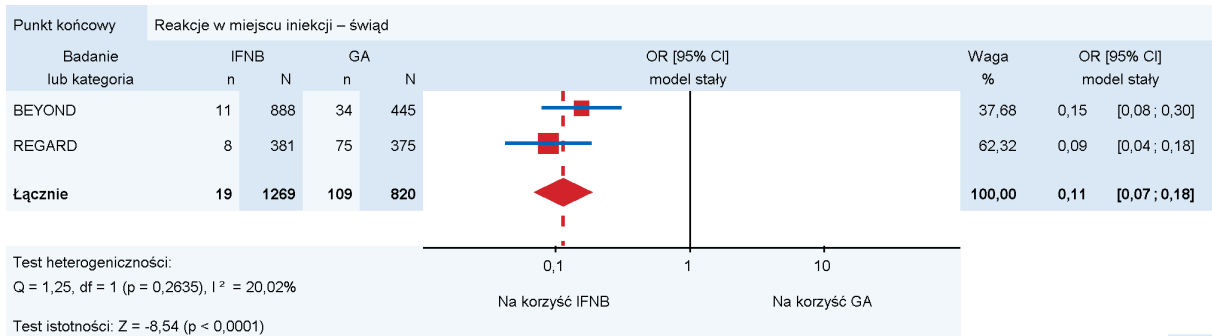
Wykres 86.
Występowanie opuchlizny w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA



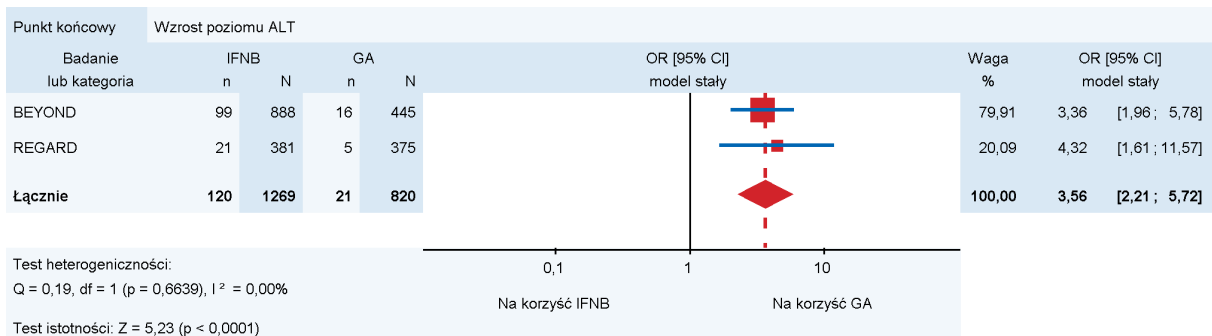
Wykres 87.
Występowanie podrażnienia w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA



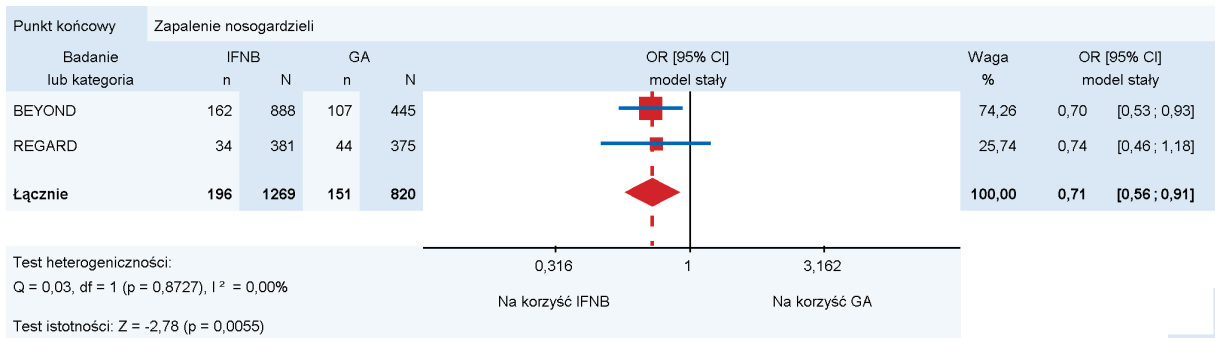
Wykres 88.
Występowanie świądu w miejscu iniekcji dla porównania IFNB vs GA



Wykres 89.
Występowanie wzrostu poziomu ALT dla porównania IFNB vs GA



Wykres 90.
Występowanie zapalenia nosogardzieli dla porównania IFNB vs GA



7. ALGORYTMY ZASTOSOWANE W MTC

7.1. Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych

Dane dychotomiczne

```

Model{
for(i in 1:N) {logit(p[i])<-mu[s[i]]+ d[t[i]] - d[b[i]]
r[i]~dbin(p[i],n[i])}
for(j in 1:NS) {mu[j]~dnorm(0,.0001)}
d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,.0001)}
  for(i in 1:N)
    {
      mu1[i]<-mu[s[i]]*equals(t[i], 1)
      muh[i]<-equals(t[i], 1)
    }
  Nmu<-sum(muh[])
  mumean<-sum(mu1[])/Nmu
  for(k in 1:NT)
    {
      logit(T[k])<-sum(mumean)+d[k]
    }
# pairwise ORs
for (c in 1:(NT-1))
  { for (k in (c+1):NT)
    { lor[c,k] <- d[k] - d[c]
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]
      rr[c,k]<-or[c,k]*(1+exp(mumean+d[c]))/(1+exp(mumean+d[k]))
      lnrr[c,k]<-log(rr[c,k])
    }
  }
}

```

Dane ciągłe

```

Model{
for(i in 1:N) {
theta[i] <- mu[s[i]]+ d[t[i]] - d[b[i]]      # model
tau[i] <- 1/(se[i]*se[i])
y[i]~dnorm(theta[i],tau[i]) }      # normal likelihood

# vague priors for NS trial baselines
for(j in 1:NS) { mu[j]~dnorm(0,.0001)}

# vague priors for basic parameters
d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,.0001) }

# ranking and prob{treatment k is best} - if big values of y are good for patients

```

```

for (k in 1:NT) {
rk[k] <- NT+1-rank(d[,k])
best[k]<-equals(rk[k],1)}

# All pairwise mean differences

for (c in 1:(NT-1)) {
for (k in (c+1):NT) {
mean_dif[k,c] <- (d[k] - d[c]) }}

}

```

7.2. Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych

Dane dychotomiczne

```

Model{
sw[1] <- 0
for(i in 1:N) {
logit(p[i])<-mu[s[i]]+ delta[i] * (1-equals(t[i],b[i]))
r[i]~dbin(p[i],n[i])
  delta[i] ~ dnorm(md[i],taud[i])
  taud[i] <- tau * (1 + equals(m[i],3) /3)
  md[i] <- d[t[i]] - d[b[i]] + equals(m[i],3) * sw[i]
}
for (i in 2:N) { sw[i] <- (delta[i-1] - d[t[i-1]] + d[b[i-1]])/2}
for(j in 1:NS){ mu[j]~dnorm(0,.0001) }
d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,.0001) }
#tu spr jak z wariancja
sd~dunif(0,10)
tau<-1/pow(sd,2)
  for(i in 1:N)
  {
  mu1[i]<-mu[s[i]]*equals(t[i],1)
  muh[i]<-equals(t[i],1)
  }
Nmu<-sum(muh[])
mumean<-sum(mu1[])/Nmu
for(k in 1:NT)
  {
  logit(T[k])<-sum(mumean)+d[k]
  }
# Pairwise ORs
for (c in 1:(NT-1))
  { for (k in (c+1):NT)
  { lor[c,k] <- d[k] - d[c]
  log(or[c,k]) <- lor[c,k]

rr[c,k]<-or[c,k]*(1+exp(mumean+d[c]))/(1+exp(mumean+d[k]))
lnrr[c,k]<-log(rr[c,k])

}
}
}

```


Dane ciągłe

```

model{
sw[1] <- 0
for(i in 1:N) {
  # model
  theta[i] <- mu[s[i]] + delta[i]*(1-equals(t[i],b[i]))
  var_inv[i] <- 1/(se[i]*se[i])
  # normal likelihood
  y[i]~dnorm(theta[i],var_inv[i])
  # distribution of delta
  delta[i]~dnorm(md[i],taud[i])
  taud[i] <- tau * (1+equals(m[i],3)/3)
  # mean of delta
  md[i]<-d[t[i]]-d[b[i]] + equals(m[i],3) * sw[i]
}
# adjustment for 3-arm trials
for(i in 2:N) { sw[i] <- (delta[i-1] - d[t[i-1]] + d[b[i-1]])/2 }
# vague priors for NT trial baselines
for(j in 1:NS) { mu[j]~dnorm(0, 0.0001)}

# vague priors for basic parameters
d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0, 0.0001) }

# vague prior for RE standard deviation
sd~dunif(0,2)
tau<-1/pow(sd,2)

# compute T, which is an increasing (to check!) function of d

for (i in 1:N) {mu1[i] <- mu[s[i]] * equals(t[i],1) }
for (k in 1:NT) {logit(T[k])<- sum(mu1[])/19 + d[k] }

# ranking and prob{treatment k is best} - if big values of a continuous variable are good

for (k in 1:NT) { rk[k]<- NT+1 - rank(T[],k)
  best[k]<-equals(rk[k],1)}

# All pairwise mean differences

for (c in 1:(NT-1)) {
  for (k in (c+1):NT) {
    mean_diff[k,c] <- (d[k] - d[c] ) }}
}

```

8. WYNIKI MTC

Tabela 124.
Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych ciągłych (MD [95%CI])

Porównanie NAT vs	EDSS		ARR	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
FNG	-0,28 [-0,46; -0,11]	-0,29 [-0,88; 0,30]	-0,32 [-0,46; -0,17]	-0,38 [-2,39; 1,63]
IFNB	-0,07 [-0,28; 0,14]	-0,05 [-0,64; 0,53]	bd	bd
GA	-0,15 [-0,38; 0,08]	-0,14 [-0,76; 0,49]	bd	bd
PLC	-0,37 [-0,52; -0,23]	-0,37 [-0,85; 0,11]	-0,5 [-0,63; -0,37]	-0,5 [-2,13; 1,13]
DIC	-25,324*	-23,696	-12,998	-16,033

* Wybrano model stały ze względu na większą zgodność z wynikami porównań bezpośrednich.

Tabela 125.
Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych dychotomicznych (OR [95%CI])

Porównanie NAT vs	Pacjenci wolni od rzutów SM przez 12 mies.		Pacjenci wolni od rzutów SM przez 24 mies.		Utrwalona progresja przez co najmniej 12 tyg.	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
FNG	0,88 [0,59; 1,30]	0,85 [0,01; 59,47]	1,20 [0,84; 1,71]	1,21 [0,66; 2,22]	0,75 [0,47; 1,20]	0,75 [0,00; 145,07]
IFNB	1,41 [0,95; 2,09]	1,33 [0,03; 69,33]	1,56 [1,05; 2,30]	1,55 [0,85; 2,83]	0,76 [0,48; 1,19]	0,82 [0,01; 89,84]
GA	1,59 [0,96; 2,64]	1,51 [0,01; 268,74]	1,55 [1,03; 2,34]	1,56 [0,83; 2,92]	0,83 [0,52; 1,33]	0,97 [0,01; 79,16]
PLC	2,65 [1,97; 3,58]	2,66 [0,09; 75,37]	3,05 [2,29; 4,05]	3,04 [1,85; 4,97]	0,51 [0,37; 0,70]	0,51 [0,01; 20,61]
DIC	97,504*	95,765	145,018	146,759	87,816	89,402

* Wybrano model stały ze względu na większą zgodność z wynikami porównań bezpośrednich.

Tabela 126.
Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych dychotomicznych (OR [95%CI])

Porównanie NAT vs	Pacjenci z 1 rzutem		Pacjenci z 2 rzutami		Pacjenci z ≥3 rzutami	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
FNG	bd	bd	bd	bd	bd	bd
IFNB	0,91 [0,44; 1,90]	0,91 [0,00; 7607591,55]	0,14 [0,05; 0,39]	0,15 [0,00; 1232243,50]	0,33 [0,16; 0,67]	0,36 [0,00; 1988,39]
GA	0,33 [0,06; 1,66]	0,34 [0,00; 3018728,12]	0,15 [0,02; 1,30]	0,16 [0,00; 1535465,81]	0,39 [0,17; 0,90]	0,97 [0,00; 5380,26]
PLC	0,94 [0,67; 1,32]	0,94 [0,00; 74105,33]	0,24 [0,16; 0,37]	0,24 [0,00; 19312,59]	0,15 [0,08; 0,28]	0,15 [0,00; 160,95]
DIC	40,166	40,139	37,049	37,061	70,988*	66,703

* Wybrano model stały ze względu na większą zgodność z wynikami porównań bezpośrednich.

Tabela 127.
Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych dychotomicznych (OR [95%CI])

Porównanie NAT vs	Utrata ogółem		Utrata z powodu AE		AEs prowadzące do przerwania terapii	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
FNG	1,08 [0,64; 1,81]	1,08 [0,36; 3,25]	1,30 [0,43; 3,90]	1,33 [0,02; 89,15]	1,03 [0,5; 2,14]	1,10 [0,00; 12159,66]
IFNB	0,80 [0,43; 1,48]	0,78 [0,26; 2,41]	0,25 [0,06; 1,11]	0,24 [0,00; 14,77]	0,31 [0,05; 1,81]	0,30 [0,00; 15333,59]
GA	0,62 [0,33; 1,18]	0,65 [0,20; 2,10]	0,21 [0,04; 1,19]	0,20 [0,00; 41,79]	0,38 [0,06; 2,44]	0,37 [0,00; 204081,97]
PLC	0,75 [0,47; 1,19]	0,75 [0,30; 1,86]	1,32 [0,49; 3,54]	1,32 [0,04; 41,49]	1,52 [0,79; 2,93]	1,52 [0,00; 3095,73]
DIC	109,931	111,483	77,949	79,199	70,213	68,410

Tabela 128.
Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych dichotomicznych (OR [95%CI])

Porównanie NAT vs	AE		SAE	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
FNG	0,54 [0,23; 1,24]	0,52 [0,00; 2722,38]	0,80 [0,51; 1,24]	0,78 [0,00; 5655,57]
IFNB	bd	bd	bd	bd
GA	bd	bd	bd	bd
PLC	0,75 [0,38; 1,50]	0,75 [0,00; 825,04]	0,74 [0,53; 1,03]	0,74 [0,00; 1031,54]
DIC	37,993	39,488	47,349	46,788

9. FORMULARZ ROZPOCZĘCIA LECZENIA PRODUKTEM TYSABRI

TYSABRI (Natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Należy uważnie przeczytać ten formularz przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI oraz stosować się do zawartych w nim wskazówek. Formularz został sporządzony w celu potwierdzenia, że jest Pan/Pani w pełni poinformowany(a) oraz świadomy(a) ryzyka wystąpienia PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), IRIS (zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej) i innych najważniejszych działań niepożądanych związanych z leczeniem produktem TYSABRI.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI należy:

- przeczytać Ulotkę Informacyjną dołączoną do opakowania produktu TYSABRI;
- przeczytać treść Karty Ostrzegawczej wydanej przez lekarza prowadzącego;
- omówić z lekarzem korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

Ulotka Informacyjna i Karta Ostrzegawcza zawierają ważne informacje o PML, rzadko występującym zakażeniu mózgu, które może wystąpić u pacjentów leczonych produktem TYSABRI, które może spowodować ciężką niesprawność lub zgon.

PML jest spowodowana niekontrolowanym namnażaniem wirusa JC w mózgu, ale przyczyna tego stanu występującego u niektórych pacjentów leczonych produktem Tysabri pozostaje nieznana. Wirus JC występuje u większości ludzi, jednak w normalnych warunkach nie wywołuje istotnych zaburzeń.

Ryzyko wystąpienia PML wzrasta:

- u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi;
- wraz z długością leczenia produktem TYSABRI, zwłaszcza u pacjentów leczonych dłużej niż dwa lata;
- u pacjentów uprzednio przyjmujących preparaty immunosupresyjne (leki, które zmniejszają aktywność układu immunologicznego) kiedykolwiek przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri lekarz powinien omówić z pacjentem załączony schemat ryzyka rozwoju PML.

Lekarz może zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI, w celu wykrycia przeciwciał przeciwko wirusowi JC. Ryzyko wystąpienia PML jest większe u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC w porównaniu z pacjentami bez tych przeciwciał. Jeśli u pacjenta przeciwciała przeciwko wirusowi JC nie zostaną stwierdzone, lekarz może regularnie powtarzać badania, aby sprawdzić czy nic się nie zmieniło.

Ryzyko wystąpienia PML jest większe u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC w porównaniu z pacjentami bez tych przeciwciał.

Jeśli u pacjenta występują wszystkie trzy czynniki ryzyka wymienione wyżej, ryzyko wystąpienia PML wynosi około 11 na 1000 leczonych pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI oraz po dwóch latach stosowania produktu TYSABRI należy zapytać lekarza czy produkt TYSABRI jest najbardziej odpowiednim leczeniem w tej sytuacji.

U pacjentów z PML, po usunięciu produktu TYSABRI z organizmu w wyniku odpowiedniego leczenia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, może rozwinąć się reakcja zwana zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). Zespół ten objawia się pogorszeniem stanu zdrowia, w tym także czynności mózgu.

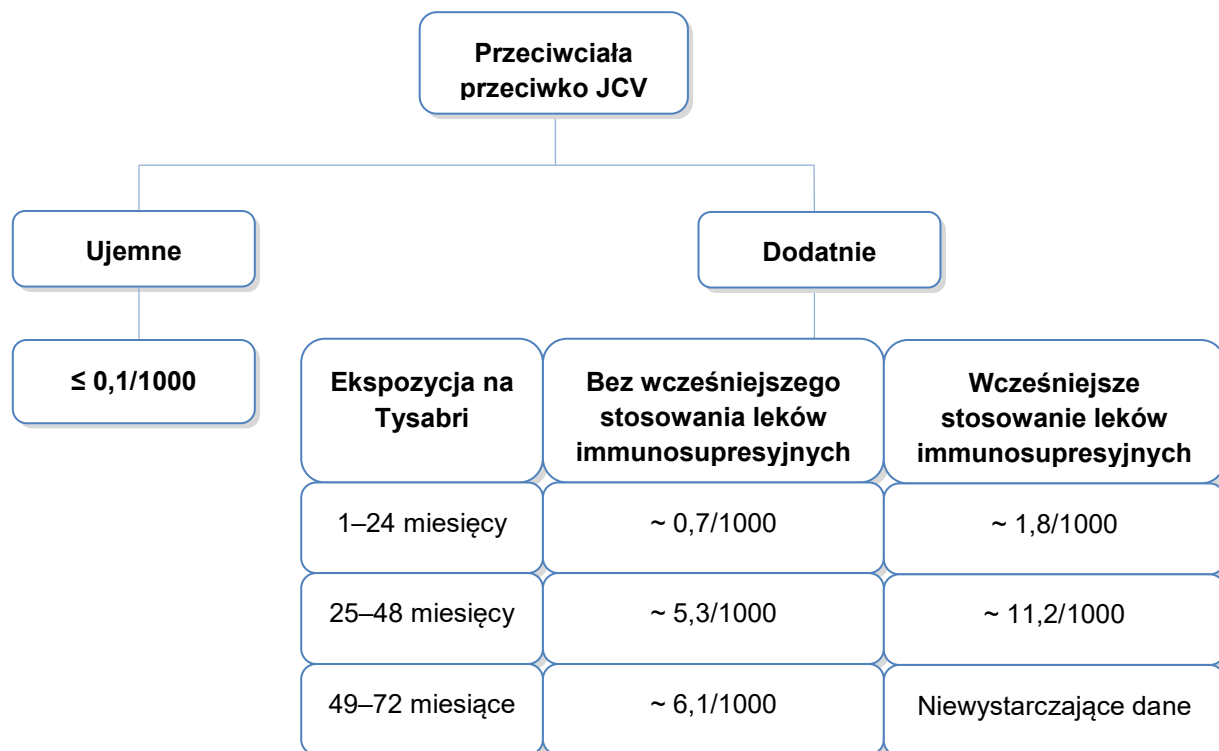
Ulotkę Informacyjną należy czytać każdorazowo przed przyjęciem produktu TYSABRI, ponieważ może ona zawierać nowe, ważne dla leczenia informacje.

Należy nosić przy sobie Kartę Ostrzegawczą zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie, a zwłaszcza o objawach, które mogłyby wskazywać na PML, i w razie potrzeby pokazać Kartę Ostrzegawczą swojemu partnerowi lub opiekunowi.

Jeśli nie posiada Pan/Pani ulotki informacyjnej lub Karty Ostrzegawczej należy poprosić, by lekarz wydał je Panu/Pani przed przyjęciem infuzji produktu TYSABRI.

[Imię i nazwisko pacjenta, podpis pacjenta i data złożenia podpisu oraz imię i nazwisko lekarza, podpis lekarza i data złożenia podpisu]. [108]

Rysunek 1.
Czynniki ryzyka związane z rozwojem PML zawarte w formularzu rozpoczęcia leczenia produktem Tysabri



10. FORMULARZ KONTYNUACJI LECZENIA PRODUKTEM TYSABRI

TYSABRI (Natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia produktem TYSABRI przez ponad 2 lata należy uważnie przeczytać ten formularz. Mimo, iż przyjmuje Pan/Pani produkt TYSABRI od 2 lat, ważne jest, by ponownie uświadomił(a) Pan/Pani sobie, że po upływie tego czasu ryzyko wystąpienia PML wzrasta. Należy stosować się do wskazówek zawartych w tym formularzu w celu potwierdzenia, że jest Pan/Pani w pełni poinformowany(a) oraz świadomy(a) ryzyka wystąpienia PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), IRIS (zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej) i innych najważniejszych działań niepożądanych związanych z leczeniem produktem TYSABRI.

Przed podjęciem kontynuacji leczenia produktem TYSABRI należy:

- **przeczytać Ulotkę Informacyjną dołączoną do opakowania produktu TYSABRI;**
- **przeczytać treść Karty Ostrzegawczej wydanej przez lekarza prowadzącego;**
- **omówić z lekarzem korzyści i ryzyko związane z leczeniem.**

Ulotka Informacyjna i Karta Ostrzegawcza zawierają ważne informacje o PML, rzadko występującym zakażeniu mózgu, które może wystąpić u pacjentów leczonych produktem TYSABRI i które może spowodować ciężką niesprawność lub zgon.

PML jest spowodowana niekontrolowanym namnażaniem wirusa JC w mózgu, ale przyczyna tego stanu występującego u niektórych pacjentów leczonych produktem Tysabri pozostaje nieznana. Wirus JC występuje u większości ludzi, jednak w normalnych warunkach nie wywołuje istotnych zaburzeń.

Ryzyko wystąpienia PML wzrasta:

- u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi;
- **wraz z długością leczenia produktem TYSABRI, zwłaszcza u pacjentów leczonych dłużej niż dwa lata;**
- u pacjentów uprzednio przyjmujących preparaty immunosupresyjne (leki, które zmniejszają aktywność układu immunologicznego) kiedykolwiek przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri lekarz powinien omówić z pacjentem załączony schemat ryzyka rozwoju PML.

Lekarz może zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI, w celu wykrycia przeciwciał przeciwko wirusowi JC. Ryzyko wystąpienia PML jest większe u pacjentów z obecnością

przeciwciał przeciwko wirusowi JC w porównaniu z pacjentami bez tych przeciwciał. Jeśli u pacjenta przeciwciała przeciwko wirusowi JC nie zostaną stwierdzone, lekarz może regularnie powtarzać badania, aby sprawdzić czy nic się nie zmieniło.

Ryzyko wystąpienia PML jest większe u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC w porównaniu z pacjentami bez tych przeciwciał.

Jeśli u pacjenta występują wszystkie trzy czynniki ryzyka wymienione wyżej, ryzyko wystąpienia PML wynosi około 11 na 1000 leczonych pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI oraz po dwóch latach stosowania produktu TYSABRI należy zapytać lekarza czy produkt TYSABRI jest najbardziej odpowiednim leczeniem w tej sytuacji.

U pacjentów z PML, po usunięciu produktu TYSABRI z organizmu w wyniku odpowiedniego leczenia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, może rozwinąć się reakcja zwana zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). Zespół ten objawia się pogorszeniem stanu zdrowia, w tym także czynności mózgu.

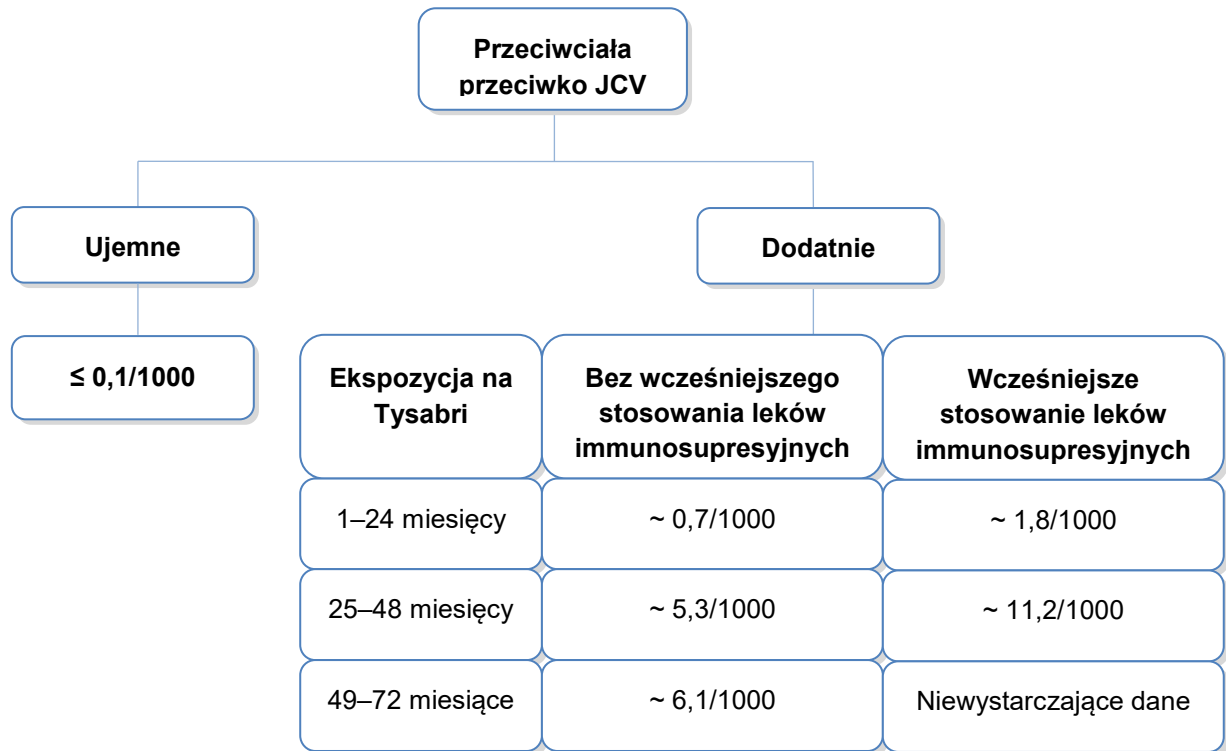
Ulotkę Informacyjną należy czytać każdorazowo przed przyjęciem produktu TYSABRI, ponieważ może ona zawierać nowe, ważne dla leczenia informacje.

Należy nosić przy sobie Kartę Ostrzegawczą zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie, a zwłaszcza o objawach, które mogłyby wskazywać na PML, i w razie potrzeby pokazać Kartę Ostrzegawczą swojemu partnerowi lub opiekunowi.

Jeśli nie posiada Pan/Pani ulotki informacyjnej lub Karty Ostrzegawczej należy poprosić, by lekarz wydał je Panu/Pani przed przyjęciem infuzji produktu TYSABRI.

[Imię i nazwisko pacjenta, podpis pacjenta i data złożenia podpisu oraz imię i nazwisko lekarza, podpis lekarza i data złożenia podpisu]. [109]

Rysunek 2.
Czynniki ryzyka związane z rozwojem PML zawarte w formularzu kontynuacji leczenia produktem Tysabri



11. KARTA OSTRZEGAWCZA PACJENTA [109]

<p style="text-align: center;">TYSABRI Karta ostrzegawcza pacjenta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imię i nazwisko pacjenta: _____ • Imię i nazwisko lekarza: _____ • Telefon do lekarza: _____ • Data rozpoczęcia leczenia preparatem TYSABRI: _____ <p>Niniejsza karta ostrzegawcza zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem stosowania i podczas leczenia preparatem TYSABRI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niniejszą kartę należy pokazać każdemu lekarzowi zaangażowanemu w leczenie pacjenta, nie tylko neurologowi. • Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta preparatu TYSABRI przed rozpoczęciem stosowania tego leku. • Niniejszą kartę należy zachować nie krócej niż przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki preparatu TYSABRI, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić także po zaprzestaniu leczenia preparatem TYSABRI. • Kartę tę należy pokazać swojemu partnerowi lub opiekunowi. Mogą oni dostrzec objawy PML, których pacjent może nie zauważyć, takie jak: zmiany nastroju lub zachowania, zaniki pamięci, trudności z mówieniem i komunikacją. <p>Przed rozpoczęciem leczenia preparatem TYSABRI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparatem TYSABRI nie powinni być leczeni pacjenci z poważnie zmniejszoną odpornością • Podczas leczenia preparatem TYSABRI nie należy przyjmować długotrwale żadnych innych leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym 	<p style="text-align: center;">W trakcie leczenia preparatem TYSABRI</p> <p style="text-align: center;">Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)</p> <p>U pacjentów leczonych preparatem TYSABRI występowała PML, rzadka infekcja mózgu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu. Ryzyko wystąpienia PML zwiększa się w miarę czasu trwania leczenia, zwłaszcza, gdy jest dłuższe niż 2 lata. PML może wystąpić nawet do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku TYSABRI.</p> <p>Objawy PML mogą być podobne do rzutu stwardnienia rozsianego. Z tego powodu w przypadku pogorszenia przebiegu stwardnienia rozsianego lub zauważenia jakichkolwiek nowych objawów należy koniecznie skontaktować się z lekarzem tak szybko jak jest to możliwe. Objawy PML na ogół rozwijają się wolniej niż objawy rzutu stwardnienia rozsianego (występujące w ciągu kilku dni lub tygodni), i mogą przypominać objawy obserwowane w stwardnieniu rozsianym.</p> <p><u>Należą do nich między innymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie zdolności intelektualnych i koncentracji, • zmiany zachowania, • osłabienie obejmujące jedną połowę ciała, • zaburzenia widzenia, • nowe, zaburzenia neurologiczne, nietypowe dla danego pacjenta. <p>Leczenie PML wiąże się z koniecznością przerwania leczenia preparatem TYSABRI i usunięcia tego leku z krwi, zazwyczaj podczas „wymiany osocza”. U pacjentów z PML, kilka dni lub tygodni po zakończeniu leczenia tej infekcji (oraz usunięciu z krwi preparatu TYSABRI) istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji zapalnej, zwanej IRIS. Reakcja ta może być odpowiedzialna za wystąpienie szeregu objawów, w tym pogorszenia funkcji mózgu (funkcji neurologicznych).</p> <p>Ciężkie zakażenia</p> <p>Podczas leczenia preparatem TYSABRI mogą wystąpić inne poważne infekcje. Jeśli pacjent podejrzewa, że występuje u niego poważna, nieustępująca infekcja, np. utrzymująca się gorączka, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.</p>
--	--

12. SKRÓCONA CHARAKTERYSTYKA SKAL I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela 129.
Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej Kurtzka'ego (EDSS)

STOPIEŃ	CHARAKTERYSTYKA NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI
0	Norma
1	Całkowita wydolność ruchowa
1,5	Pełna wydolność przy obecnych minimalnych objawach neurologicznych
2	Dyskretna niewydolność ruchowa
2,5	Nieznaczna niewydolność ruchowa
3	Średniego stopnia niewydolność
3,5	Umiarkowana niewydolność ruchowa
4	Względnie duża
4,5	Średnio ciężka niewydolność ruchowa
5	Dość duża niewydolność, samodzielna lokomocja do 200 m
5,5	Ciężka niewydolność ruchowa, lokomocja do 100 m
6	Duża niewydolność, poruszający się o jednej kuli
6,5	Poruszający się o dwóch kulach
7	Bardzo duża niewydolność, poruszający się w wózku inwalidzkim, zdolny do samodzielnego przesiadania się
7,5	Niezdolny do samodzielnego przesiadania się
8	Prawie całkowita niewydolność, leżący, zdolny do samoobsługi
8,5	Leżący, częściowo zdolny do samoobsługi
9	Całkowita niewydolność, wymaga opieki
9,5	Niezdolny do połykania i mówienia
10	Zgon w wyn ku SM

Na podstawie: Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej Kurtzka'ego (*Extended Disability Status Scale*). (1983) [Opara J; *Klinimetria w stwardnieniu rozsianym Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2005, 3, 219-226]

Tabela 130.
Pozostałe skale

Skala	Informacje ogólne / oceniany obszar	Interpretacja wyniku
NRS/SNRS [110] (<i>Scripps Neurological Rating Scale</i>)	Skala określająca deficyt neurologiczny pacjentów z SM.	Wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie

Skala	Informacje ogólne / oceniany obszar	Interpretacja wyniku
MSFC [111] (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)	3-stopniowa skala dotycząca trzech aspektów – sprawności kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawności kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych.	Niższy wynik oznacza większe uszkodzenie układu nerwowego
Arm – Index Scale [112]	Skala oceniająca stopień sprawności kończyn górnych. Składa się z pytań dotyczących funkcjonowania kończyn górnych (ubieranie górnej części ciała, mycia i czesania włosów, posługiwanie się nożem i widelcem, zdolność do utrzymania monety w palcach). Wyniki mieszczą się w zakresie 0 – 5, przy czym 0 oznacza prawidłowe funkcjonowanie, a 5 – niemożność wykonywania ruchów celowych.	Wyższy wynik oznacza gorszą sprawność kończyn górnych
MSQLI [113] (<i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>)	Skala składająca się z 10 podskal oceniających zarówno ogólną jakość życia, jak i specyficzną dla SM (ze względu na oceniane charakterystyczne dla choroby objawy). Wyniki są oceniane osobno dla każdej z podskal.	Wyniki są oceniane osobno dla każdej z podskal.
EQ-5D [114] (<i>Euro Quality of Life Scale</i>)	Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 pytań (dla których istnieją 3-stopniowe możliwości odpowiedzi: 1 – brak problemów, 2 – niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, 3 – bardzo duże problemy/nasilenie) z zakresu możliwości ruchowych, samoopieki, codziennej aktywności, obecności i nasilenia dolegliwości bólowych oraz zaburzeń nastroju. Podzielony jest na 2 osobno oceniane części, pierwsza (EQ-INDEX) zawiera wyżej wymienione elementy oceniające stan zdrowia, druga (EQ-VAS) zawiera skalę VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>), na której chory ocenia swój stan zdrowia od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy).	Dla EQ-INDEX: im wyższy wynik, tym gorszy stan zdrowia, odwrotna interpretacja w przypadku EQ-VAS
PRIMUS [115] (<i>Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis</i>)	Kwestionariusz zawierający 3 (czasem używa się tylko 2) niezależne skale oceniające objawy, ogólną jakość życia i zdolność chorego do wykonywania typowych, codziennych czynności.	Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia / większe ograniczenie sprawności
FSS (<i>Fatigue severity Scale</i>)	Skala ciężkości zmęczenia. Obejmuje 9 elementów ocenianych w 7-stopniowej skali, a wynik jest średnią arytmetyczną punktacji poszczególnych odpowiedzi.	Wyższy wynik oznacza większy wpływ zmęczenia na jakość życia
mFIS [116] (<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>)	Zmodyfikowana Skala Wpływu Zmęczenia składająca się z 21 pozycji oceniających wpływ zmęczenia na trzy obszary jakości życia chorego: fizyczny, poznawczy i psychospołeczny. Każdy z elementów punktowany jest w zakresie 0 – 4, maksymalnie można uzyskać 84 punkty.	Wyższy wynik oznacza większy wpływ zmęczenia na jakość życia
SF-36 [117] (<i>Short Form 36</i>)	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia oceniająca osiem aspektów dotyczących zdrowia fizycznego i psychicznego	Wyższy wynik oznacza poprawę

13. FORMULARZE OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Tabela 131.
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

Tabela 132.
Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE

Lp.	Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie było prospektywne?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA		

14. FORMULARZE DLA EKSTRAHOWANYCH DANYCH

Tabela 133.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 134.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD

15. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Tabela 135.
Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)

Tytuł (nr identyfikacyjny)	Etap badania	Populacja	N	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania; Sponsor badania
<i>Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing MS (REFINE) (NCT01405820)</i>	Zakończone	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią RRSM przyjmujący NAT ≥12 mies.	291	Ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności NAT podawanego podskórnym i dożylnym względem PLC	Rozpoczęcie: VIII 2011 Zakończenie zbierania danych: VII 2014 Biogen Idec
<i>A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (NCT00676715)</i>	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią RRSM	220	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ocrelizumabu w porównaniu do preparatu Avonex i PLC	Rozpoczęcie: V 2008 Zakończenie zbierania danych: VIII 2009 Genentech, Inc
<i>Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of NU100 in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (NCT01464905, EudraCT 2011-002683-24)</i>	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–60 lat) ze zdiagnozowaną postacią RRSM, nieleczeni IFNB	500	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności NU100 w porównaniu z PLC i Betaferonem	Rozpoczęcie: X 2011 Zakończenie zbierania danych: XII 2013 Nuron Biotech Inc.
<i>The Impact of Natalizumab Versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects (REVEAL) (NCT02342704, EudraCT 2013-004622-29)</i>	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (1–60 lat) ze zdiagnozowaną postacią RRSM.	540	Porównanie skuteczności terapeutycznej NAT i FNG.	Rozpoczęcie: XI 2014 Zakończenie zbierania danych: III 2017 Biogen Idec
<i>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 2004-004130-14)</i>	Zakończone	Dorośli (18–55 lat) ze zdiagnozowaną postacią RRSM, uprzednio leczeni IFNB	1050	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NAT i preparatu Rebif.	Rozpoczęcie: II 2005 Zakończenie zbierania danych: bd Biogen Idec GmbH

16. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela 136.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Agius 2014 [118]	Punkty końcowe	Analiza <i>post hoc</i> do badania TRANSFORMS i FREEDOMS, brak interesujących PK.
2.	Alroughani 2013 [119]	Metodyka	Badanie nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
3.	Alvarenga 2012 [120]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania TRANSFORMS (kohorta latynoamerykańska), brak interesujących PK.
4.	Arnold 2014a [121]	Interwencja	Interferon pegylowany beta-1a vs PLC.
5.	Arnold 2014b [122]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
6.	Ascherio 2014 [123]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania BEYOND, brak interesujących PK.
7.	Balcer 2012a [124]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania AFFIRM, brak interesujących PK.
8.	Balcer 2012b [125]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania AFFIRM (poprawa pola widzenia), brak interesujących PK.
9.	Baranzini 2015 [126]	Inne	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania IMPROVE.
10.	Barkhof 2011 [127]	Metodyka	Abstrakt do badania TRANSFORMS, brak nowych wyników.
11.	Barkhof 2014 [128]	Punkty końcowe	Publikacja do badania TRANSFORMS, brak interesujących PK.
12.	Bar-Or 2012a [129]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
13.	Bar-Or 2012b [130]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
14.	Bar-Or 2013 [131]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
15.	Bashir 2013 [132]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
16.	Belachew 2013 [133]	Metodyka	Abstrakt do badania TIMER, brak info. o dawkowaniu NAT.
17.	Bergvall 2012 [134]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS i AFFIRM, brak interesujących PK.
18.	Bergvall 2014a [135]	Metodyka	Analiza zbiorcza 2 badań (FREEDOMS i FREEDOMS II).
19.	Bergvall 2014b [136]	Metodyka	Analiza zbiorcza 2 badań (FREEDOMS i FREEDOMS II).
20.	Bergvall 2014c [137]	Metodyka	Analiza zbiorcza 2 badań (FREEDOMS i FREEDOMS II).
21.	Bermel 2013 [138]	Metodyka	Badanie nRCT dla INFB.
22.	Bhanushali 2014 [139]	Inne	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania CombiRx.
23.	Bresch 2012 [140]	Metodyka	Badanie nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
24.	Butzkueven 2013 [141]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT dla FNG, brak interesujących wyników.
25.	Butzkueven 2014 [142]	Inne	Abstrakt do badania TOP (charakterystyka <i>baseline</i>).
26.	Cadavid 2013 [143]	Populacja	Populacja mieszana (m.in. RRSM, SPSM)
27.	Calabrese 2012 [144]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania Calabrese 2012, brak interesujących wyników.
28.	Calabresi 2012 [145]	Metodyka	Abstrakt do badania FREEDOMS II, brak nowych wyników.

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
29.	Calkwood 2014 [146]	Inne	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania EPOC.
30.	Calocer 2014 [147]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT, brak inf. o dawkowaniu NAT.
31.	Camu 2013 [148]	Metodyka	abstrakt do badania FREEDOMS, brak dodatkowych wyników
32.	Carroll 2012 [149]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania BRAVO.
33.	Cascione 2012 [150]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania EPOC.
34.	Cascione 2014 [151]	Metodyka	Abstrakt do analizy <i>post hoc</i> do badania PRISMS, brak interesujących wyników.
35.	Cascione 2013a [152]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania EPOC.
36.	Cascione 2013b [153]	Inne	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania EPOC.
37.	Castro-Borrero 2012 [154]	Metodyka	Przegląd niesystematyczny.
38.	Chan 2014 [155]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
39.	Chinea 2014 [156]	Punkty końcowe	Analiza zbiorcza z badania FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS (hiszpańscy pacjenci), brak interesujących PK.
40.	Chinea Martinez 2014 [157]	Metodyka	Analiza zbiorcza z badania FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS (hiszpańscy pacjenci), brak interesujących PK.
41.	Chitnis 2014a [158]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i> (FREEDOMS i TRANSFORMS), brak interesujących wyników.
42.	Chitnis 2014b [159]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i> (FREEDOMS i TRANSFORMS), brak interesujących wyników.
43.	Cobo-Calvo 2015 [160]	Metodyka	Badanie nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
44.	Cofield 2014 [161]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
45.	Cohen 2012 [162]	Metodyka	Analiza zbiorcza z badania FREEDOMS I, II i TRANSFORMS, brak interesujących wyników.
46.	Cohen 2013a [163]	Inne	Abstrakt do badania FREEDOMS I, II i TRANSFORMS, brak interesujących PK.
47.	Cohen 2013b [164]	Metodyka	Analiza zbiorcza z badania FREEDOMS I, II i TRANSFORMS, brak nowych wyników.
48.	Cohen 2013c [165]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS I, II i TRANSFORMS, brak interesujących PK.
49.	Cohen 2013d [166]	Interwencja	Zmiana terapii z NAT na FNG.
50.	Cohen 2013e [167]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania TRANSFORMS, brak nowych wyników.
51.	Cohen 2014a [168]	Metodyka	Abstrakt do badania LONGTERMS, brak dodatkowych wyników.
52.	Cohen 2014b [169]	Interwencja	Generyk GA vs PLC vs GA.
53.	Cohen 2014c [170]	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni NAT.
54.	Cohen 2014d [171]	Metodyka	Analiza zbiorcza z badania IMPACT, AFFIRM i SENTINEL, wyn ki raportowane łącznie.
55.	Comi 2001 [172]	Metodyka	Brak wyników dla po 24 mies. dla PK uwzględnionych w MTC.
56.	Comi 2012 [173]	Populacja	Wydłużona faza do wykluczonego badania w populacji pacjentów z jednym epizodem demielinizacyjnym sugerujący SM, badanie REFLEXION.
57.	Coyle 2014 [174]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS II, brak interesujących PK.

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
58.	Crayton 2013 [175]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania EPOC.
59.	Cree 2011 [176]	Metodyka	Analiza post hoc do badania AFFIRM I SENTINEL, brak interesujących wyników.
60.	Cree 2013 [177]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania EPOC.
61.	Crentsil 2012 [178]	Metodyka	Abstraktu, brak inf. o dawce INFB.
62.	Cutter 2012a [179]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
63.	Cutter 2012b [180]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania TRANSFORMS, brak interesujących wyników.
64.	Cutter 2013 [181]	Metodyka	Abstrakt do badania FREEDOMS, brak interesujących wyn. ków.
65.	De 2012 [182]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania REFLEX.
66.	De 2014 [183]	Punkty końcowe	Analiza zbiorcza z badania FREEDOMS I i II, brak interesujących PK.
67.	De Stefano 2010 [184]	Metodyka	Brak wyników dla po 24 mies. dla PK uwzględnionych w MTC.
68.	De Stefano 2012 [185]	Inne	Wydłużenie fazy wykluczonego badania IMPROVE.
69.	DiMarco 2012 [186]	Metodyka	Analiza zbiorcza z badania FREEDOMS I, II i TRANSFORMS, wyniki podano łącznie
70.	DiMarco 2014 [187]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 3 badań (FREEDOMS I, FREEDOMS II, TRANSFORMS), brak dodatkowych wyników
71.	Dong-Si 2015 [188]	Metodyka	Analiza dotycząca czynników prognozujących przeżycie u pacjentów z PML.
72.	Duddy 2013 [189]	Metodyka	Efektywność rzeczywista LMPCh.
73.	Durelli 2014 [190]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT, okres obserwacji.
74.	Edan 2012 [191]	Populacja	Pacjenci z klinicznie izolowanym zespołem (CIS), badanie BENEFIT.
75.	Edan 2013 [192]	Populacja	Pacjenci z klinicznie izolowanym zespołem (CIS), badanie BENEFIT.
76.	Edan 2014 [193]	Populacja	Pacjenci z klinicznie izolowanym zespołem (CIS), badanie BENEFIT.
77.	Edwards 2013 [194]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania EPOC.
78.	Fernandez 2011 [195]	Metodyka	Badanie nRCT, okres obserwacji.
79.	Fernandez 2012 [196]	Populacja	Populacja mieszana (RRSM i SPSM).
80.	Fernandez 2014a [197]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
81.	Fernandez 2014b [198]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
82.	Filippini 2013 [199]	Metodyka	Przegląd systematyczny.
83.	Foley 2014 [200]	Populacja	Pacjenci z SM.
84.	Ford 2012 [201]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania Johanson 1995, brak interesujących wyników.
85.	Ford 2013 [202]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania, brak interesujących wyników.
86.	Fox 2012a [203]	Populacja	Porównanie GA vs PLC vs BG-12, populacja mieszana (pacjenci nieleczeni/leczeni LMPCh), badanie CONFIRM
87.	Fox 2012b [204]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
88.	Fox 2013 [205]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
89.	Fox 2014a [206]	Metodyka	Brak PK ocenianych w MTC w podziale na INFB i GA, badanie

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
			EPOC.
90.	Fox 2014b [207]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
91.	Fox 2014c [208]	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni NAT, badanie RESTORE.
92.	Freedman 2011 [209]	Populacja	Pacjenci z jednym epizodem demielinizacyjnym sugerujący SM, badanie REFLEX.
93.	Freedman 2012 [210]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania REFLEX.
94.	Gajofatto 2014 [211]	Metodyka	Efektywność rzeczywista (FNG vs NAT), niezgodny okres obserwacji.
95.	Giovannoni 2014a [212]	Interwencja	Abstrakt do badania ENDORSE (BG-12).
96.	Giovannoni 2014b [213]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
97.	Giovannoni 2014c [214]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
98.	Giovannoni 2014d [215]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
99.	Gobbi 2013 [216]	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni NAT.
100.	Gold 2012 [217]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
101.	Gold 2013 [218]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
102.	Gold 2014a [219]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
103.	Gold 2014b [220]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
104.	Gold 2014c [221]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
105.	Gold 2014d [222]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
106.	Gold 2014e [223]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
107.	Goodin 2011 [224]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania INFB MS, brak interesujących PK.
108.	Goodin 2012a [225]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania INFB MS, brak interesujących PK
109.	Goodin 2012b [226]	Inne	Wydłużona faza do badania INFB MS, brak interesujących PK.
110.	Goodin 2012c [227]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania INFB MS, brak interesujących PK.
111.	Goodman 2011 [228]	Metodyka	Abstrakt do STRATA MS (wyniki po 192 tyg.)
112.	Gustafson 2013 [229]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
113.	Hanson 2014 [230]	Metodyka	Praca poglądowa.
114.	Hartung 2010 [231]	Typ publ kacji	Abstrakt do SURPASS, opis badania.
115.	Hartung 2013 [232]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania TRANSFORMS, brak interesujących wyników.
116.	Hauser 2012 [233]	Interwencja	Okrelizumab vs PLC.
117.	Havrdova 2012a [234]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
118.	Havrdova 2012b [235]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
119.	Havrdova 2012c [236]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
120.	Havrdova 2012d [237]	Inne	Abstraktu do wykluczonego badania CONFIRM.
121.	Havrdova 2012e [238]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
122.	Havrdova 2013 [239]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
123.	Hilas 2010 [240]	Metodyka	Przegląd systematyczny.
124.	Holmen 2011 [241]	Populacja	Populacja mieszana (m.in. RRSM, SPSM, PRSM).
125.	Horga 2010 [242]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT, niezgodny okres obserwacji.
126.	Horga 2011 [243]	Populacja	Populacja mieszana (RRSM i SPSM).
127.	Hughes 2013 [244]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania EPOC.
128.	Hughes 2014 [245]	Inne	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania EPOC.
129.	Hunter 2013 [246]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania EPOC.
130.	Hutchinson 2012 [247]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
131.	Hutchinson 2013a [248]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
132.	Hutchinson 2013b [249]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
133.	Hutchinson 2013c [250]	Inne	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania CONFIRM.
134.	Hutchinson 2013d [251]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
135.	Hutchinson 2013e [252]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
136.	Hutchinson 2014 [253]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
137.	Izquierdo 2013 [254]	Interwencja	FNG w dawce 5mg lub 1,25mg.
138.	Jeffery 2014a [255]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS, brak interesujących PK.
139.	Jeffery 2014b [256]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS, brak interesujących PK.
140.	Jeffrey 2014 [257]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS I i II analiza zbiorcza, brak interesujących PK.
141.	Kallweit 2011 [258]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT, okres obserwacji.
142.	Kallweit 2012 [259]	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla NAT, okres obserwacji.
143.	Kappos 2010 [260]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania Kappos 2011
144.	Kappos 2011 [261]	Metodyka	Brak wyników dla po 24 mies. dla PK uwzględnionych w MTC.
145.	Kappos 2012 a [262]	Inne	Abstrakt do badania TOP (wyniki po 3 latach).
146.	Kappos 2012b [263]	Metodyka	Abstrakt do badania STRATA MS (wyniki po 240 tyg.), brak dodatkowych wyników.
147.	Kappos 2012c [264]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania FREEDOMS, brak interesujących wyników.
148.	Kappos 2012d [265]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania PRISMS.
149.	Kappos 2013e [266]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania FREEDOMS, brak interesujących wyników.
150.	Kappos 2013a [267]	Punkty końcowe	Publ kacja dodatkowa do badania AFFIRM, brak interesujących PK.
151.	Kappos 2013b [268]	Inne	Abstraktu do wykluczonego badania CONFIRM.
152.	Kappos 2013c [269]	Interwencja	Zmiana terapii z NAT na FNG.
153.	Kappos 2013d [270]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania PRISMS, brak interesujących PK.
154.	Kappos 2014a [271]	Punkty końcowe	Analiza zbiorcza z FREEDOMS I i II, brak interesujących PK.
155.	Kappos 2014b [272]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
156.	Kappos 2014c [273]	Metodyka	Analiza zbiorcza z dwóch badań (FREEDOMS I i II), wyniki podane

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
			łącznie.
157.	Kappos 2014d [274]	Metodyka	Analiza zbiorcza z dwóch badań (FREEDOMS I i II), wyn ki podane łącznie.
158.	Kappos 2014e [275]	Inne	Publikacja w postaci abstraktu, do badania CONFIRM.
159.	Kappos 2014f [276]	Metodyka	Analiza zbiorcza do badania FREEDOMS I, II i TRANSFORMS, brak interesujących wyników.
160.	Kappos 2015a [277]	Punkty końcowe	Badanie RCT (FNG 0,5 vs PLC) brak interesujących PK.
161.	Kappos 2015b [278]	Metodyka	Wydłużona faza badania FREEDOMS, brak interesujących wyników.
162.	Kaufman 2015 [279]	Inne	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania RESTORE.
163.	Kelly 2011 [280]	Metodyka	Abstrakt do badanie nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
164.	Kelly 2012 [281]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
165.	Khan 2013 [282]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS II, brak interesujących PK.
166.	Khan 2014a [283]	Interwencja	GA w dawce 40 mg.
167.	Khan 2014b [284]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
168.	Khan 2014c [285]	Metodyka	Abstrakt do fazy wydłużonej badania dla GA 20 mg, brak interesujących wyników.
169.	Khatri 2012 [286]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania TRANSFORMS, brak interesujących wyników.
170.	Khatri 2014 [287]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania TRANSFORMS, brak interesujących wyników.
171.	Kieseier 2011 [288]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT, niezgodny okres obserwacji.
172.	Kira 2014a [289]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania Saida 2012
173.	Kira 2014b [290]	Inne	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Saida 2012.
174.	Kita 2012a [291]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
175.	Kita 2012b [292]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
176.	Kita 2013 [293]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
177.	Kita 2014a [294]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
178.	Kita 2014b [295]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
179.	Knobler 1993 [296]	Metodyka	Brak wyników dla po 24 mies. dla PK uwzględnionych w MTC.
180.	Kovarova 2009 [297]	Metodyka	Brak informacji dot. dawki NAT.
181.	Kremenchutzky 2014 [298]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania FREEDOMS, brak interesujących wyników.
182.	Kuhle 2015 [299]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania FREEDOMS, brak interesujących PK.
183.	Kurukulasuriya 2014a [300]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
184.	Kurukulasuriya 2014b [301]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
185.	La 2014 [302]	Metodyka	Przegląd systematyczny.
186.	Lacy 2013 [303]	Metodyka	Wydłużona faza badania dla INFB, brak interesujących wyników.

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
187.	LampI 2013 [304]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i> do badania BEYOND, brak nowych wyn ków.
188.	Lang 2012 [305]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania BRAVO.
189.	Lindsey 2012 [306]	Inne	Opis wykluczonego badania CombiRx
190.	Lourbopoulos 2012 [307]	Metodyka	Brak informacji dot. dawki NAT.
191.	Lublin 2013a [308]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
192.	Lublin 2013b [309]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
193.	Lublin 2013c [310]	Metodyka	Brak wyn ków dla 12/24 mies. dla PK uwzględnionych w MTC badanie CombiRx.
194.	Lublin 2013d [311]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania AFFIRM, brak interesujących PK.
195.	Maeurer 2013 [312]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT, niezgodny okres obserwacji.
196.	Matell 2015 [313]	Populacja	Populacja mieszana (m.in. RRSM, SPSM).
197.	Mattioli 2011 [314]	Metodyka	Badanie nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
198.	Mattioli 2013 [315]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT, niezgodny okres obserwacji.
199.	Maurer 2013 [316]	Metodyka	Abstrakt od badania nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
200.	Melin 2012 [317]	Metodyka	Badanie nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
201.	Meng 2013 [318]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania TRANSFORMS, brak interesujących wyników.
202.	Meng 2015 [319]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TRANSFORMS, brak interesujących PK.
203.	Miller 2012a [320]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
204.	Miller 2012b [321]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
205.	Miller 2012c [322]	Inne	Abstraktu do wykluczonego badania CONFIRM.
206.	Miller 2012d [323]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
207.	Miller 2014 [324]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
208.	Montalban 2011 [325]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania BENEFIT.
209.	Montalban 2012a [326]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania dla FNG (1,25mg lub 5mg).
210.	Montalban 2012b [292]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania TRANSFORMS, brak interesujących wyników.
211.	Montalban 2013 [328]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania TRANSFORMS, brak interesujących wyników.
212.	Morrow 2010 [329]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STRATA MS, brak interesujących PK.
213.	Nakamura 2014 [330]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania BRAVO.
214.	Nelson 2013 [331]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
215.	Nicholas 2012 [332]	Metodyka	Przegląd systematyczny.
216.	O'Connor 2005 [333]	Interwencja	NAT 3 mg/kg lub 6 mg/kg, wyniki zbiorcze.
217.	O'Connor 2009 [334]	Inne	Abstrakt do STRATA MS (wyniki po 96 tyg.).
218.	O'Connor 2010 [335]	Inne	Abstrakt do STRATA MS (wyniki po 168 tyg.).

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
219.	O'Connor 2012 [336]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania FREEDOMS, brak interesujących wyników.
220.	Outteryck 2011 [337]	Metodyka	Brak informacji dot. dawki NAT.
221.	Ozerlat 2011 [338]	Typ publikacji	Komentarz.
222.	Pawate 2012 [339]	Metodyka	Badanie nRCT.
223.	Phillips 2012 [340]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
224.	Phillips 2013a [341]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
225.	Phillips 2013b [342]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
226.	Phillips 2014 [343]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
227.	Piehl 2011 [344]	Populacja	Populacja mieszana (RRSM, SPSM, PPSM).
228.	Polman 2011 [345]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania REFLEX.
229.	Polman 2012 [346]	Metodyka	Abstrakt do badania AFFIRM i SENTINEL, brak dodatkowych wyników.
230.	Pozzilli 2014a [347]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
231.	Pozzilli 2014b [348]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
232.	Pozzilli 2014c [349]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
233.	Prosperini 2014 [350]	Metodyka	Abstrakt do Prosperini 2015, brak interesujących wyników.
234.	Radue 2012a [351]	Metodyka	Abstrakt do badania FREEDOMS II, brak nowych wyników.
235.	Radue 2012b [352]	Metodyka	Abstrakt do badania FREEDOMS, brak interesujących wyników.
236.	Radue 2013 [353]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS, brak interesujących PK.
237.	Radue 2014a [354]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS I, II i TRANSFORMS, brak interesujących PK.
238.	Radue 2014b [355]	Metodyka	Abstrakt do fazy wydłużonej badania FREEDOMS I, II i TRANSFORMS.
239.	Radue 2014c [356]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania LONGTERMS, brak interesujących PK.
240.	Radue 2014d [357]	Metodyka	Abstrakt do badania FREEDOMS, brak interesujących wyników.
241.	Radue 2015 [358]	Punkty końcowe	Analiza post hoc do FREEDOMS I, II i TRANSFORMS, brak interesujących PK.
242.	Reder 2011 [359]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania INFB MS, brak interesujących PK.
243.	Reder 2012 [360]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania RCT, brak interesujących PK.
244.	Reder 2013a [361]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania FREEDOMS II, brak interesujących wyników.
245.	Reder 2013b [362]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania INFB MS, brak interesujących PK.
246.	Reder 2014 [363]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
247.	Richert 2014 [364]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i> do badań AFFIRM, DEFINE, CONFIRM, brak interesujących wyników.
248.	Rinaldi 2012 [365]	Metodyka	Badanie nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji
249.	Rinaldi 2015 [366]	Metodyka	Wydłużona faza badania Calabrese 2012, brak interesujących wyników.
250.	Rocher 2011 [367]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
251.	Rosenstiel 2014 [368]	Metodyka	Abstrakt do badania LONGTERMS, brak dodatkowych wyników.
252.	Rudick 2008 [369]	Typ publikacji	Praca pogładowa.
253.	Rudick 2009 [370]	Punkty końcowe	Analiza <i>post-hoc</i> do badania SENTINEL, brak interesujących PK.
254.	Rudick 2010 [371]	Typ publikacji	Abstrakt do SURPASS, opis badania.
255.	Rudick 2011 [372]	Metodyka	Abstrakt do STRATA, wyniki po 36 mies.
256.	Rudick 2012 [373]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania FREEDOMS, brak interesujących PK .
257.	Rudick 2014 [374]	Metodyka	Abstrakt do badania AFFIRM, brak interesujących wyników.
258.	Saida 2012 [375]	Populacja	Pacjenci z RRSM i SPSM, wyniki raportowane po 6 mies.
259.	Sangalli 2010 [376]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT, niezgodny okres obserwacji.
260.	Sangalli 2011 [377]	Metodyka	Brak informacji dot. dawki NAT.
261.	Sarda 2013 [378]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CONFIRM.
262.	Sarda 2014 [379]	Interwencja	Niezgodna interwencja, BG-12, abstrakt do badania ENDORSE.
263.	Sastre-Garriga 2013 [380]	Populacja	Populacja mieszana (RRSM, SPSM).
264.	Sastre-Garriga 2014 [381]	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
265.	Scott 2012 [382]	Metodyka	Abstrakt do badania MSCRG, brak interesujących wyników.
266.	Selmaj 2011 [383]	Punkty końcowe	Abstrakt do badania STRATA MS, brak interesujących PK.
267.	Sheremata 1998 [384]	Populacja	Populacja mieszana (RRSM, SPSM).
268.	Silber 2014 [385]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania FREEDOMS, brak interesujących wyników.
269.	Sorensen 2014 [386]	Typ publikacji	Praca pogładowa.
270.	Sorgalla 2011 [387]	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
271.	Sorgalla 2012 [388]	Metodyka	Brak informacji dot. dawki NAT.
272.	Sormani 2013 [389]	Metodyka	Abstrakt do badania FREEDOMS, wyniki zbiorcze dla 2 różnych dawek FNG.
273.	Sormani 2014 [390]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania BRAVO.
274.	Spelman 2015 [391]	Metodyka	Badanie nRCT, niezgodny okres obserwacji.
275.	Totaro 2011 [392]	Metodyka	Brak informacji dot. dawki NAT.
276.	Totaro 2014 [393]	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
277.	Tramacere 2014 [394]	Metodyka	Przegląd systematyczny
278.	Tremlett 2005 [395]	Typ publikacji	List
279.	Tyas 2012 [396]	Metodyka	Przegląd systematyczny, publikacja w formie abstraktu.
280.	Van 2011 [397]	Metodyka	Abstrakt do badania nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
281.	Van 2014 [398]	Populacja	Publikacja dodatkowa do badania TOP (kohorta belgijska).
282.	Vollmer 2013a [399]	Punkty końcowe	Analiza zbiorcza z 2 badań (FREEDOMS, TRANSFORMS), brak interesujących PK.
283.	Vollmer 2013b [400]	Metodyka	Abstrakt do wydłużonej fazy badania FREEDOMS II, brak interesujących wyników.

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
284.	Vollmer 2014a [401]	Populacja	Badanie porównujące INFB vs PLC vs laquinimod (populacja mieszana TN i TE), badanie BRAVO.
285.	Vollmer 2014b [402]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania BRAVO.
286.	Voloshyna 2015 [403]	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
287.	Vukusic 2011 [404]	Metodyka	Charakterystyka pacjentów z badania TYSEDMUS.
288.	Weinstock-Guttman 2012 [405]	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni NAT.
289.	Wiendl 2013 [406]	Metodyka	Abstrakt do badania TOP (wyniki po 48 mies.)
290.	Wolinsky 2012a [407]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
291.	Wolinsky 2012b [408]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
292.	Wolinsky 2013 [409]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania CombiRx.
293.	Wroe 2005 [410]	Metodyka	Brak wyników dla po 24 mies. dla PK uwzględnionych w MTC.
294.	Wynn 2012 [411]	Inne	Abstrakt do wykluczonego badania EPOC.
295.	Yamout 2014 [412]	Metodyka	Efektywność rzeczywista FNG, niezgodny okres obserwacji.
296.	Zagmutt 2013 [413]	Typ publikacji	Metaanaliza sieciowa w postaci abstraktu.
297.	Zarbin 2013 [414]	Punkty końcowe	Ocena okulistyczna pacjentów z badania FREEDOMS i TRANSFORMS, brak interesujących PK.
298.	Zecca 2011 [415]	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni NAT.
299.	Zecca 2014 [416]	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni NAT.
300.	Zecca 2015 [417]	Metodyka	Badanie nRCT dla NAT, niezgodny okres obserwacji.
301.	Ziemssen 2014 [418]	Metodyka	Badanie nRCT dla FNG, niezgodny okres obserwacji.
302.	Zivadinov 2012 [419]	Populacja	Populacja mieszana (RRSM, SPSM).
303.	Zivadinov 2013 [420]	Metodyka	Brak informacji dot. dawki NAT.

Tabela 137.
Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszkanie aktualizacyjne

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Bajer-Kornek 2015 [421]	Metodyka	Analiza dodatkowa do badań FREEDOMS/DREEDOMS II i TRANSFORMS, w podgrupie pacjentów w wieku ≤30 lat
2.	Barroso 2015 [422]	Metodyka	Opis przypadku
3.	Butler 2015 [423]	Metodyka	Przegląd systematyczny
4.	-CADTH 2013 [424]	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący diagnostyki JCV
5.	Cohen 2015 [425]	Metodyka	Wydłużona faza do badania TRANSFORMS. Maksymalny okres interwencji wynosił 4,5 roku (tylko 10% pacjentów stosowało FNG przez okres >48 mies.)
6.	De 2015 [426]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 2 badań (FREEDOMS, FREEDOMS II)
7.	Derfuss 2015a [427]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 2 badań (FREEDOMS, FREEDOMS II)

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
8.	Derfuss 2015b [428]	Metodyka	Analiza dodatkowa do badań FREEDOMS/FREEDOMS II i TRANSFOMS w podgrupach pacjentów w zależności od wcześniejszego leczenia
9.	Fung 2015 [429]	Metodyka	Praca pogładowa
10.	Ghezzi 2015a [430]	Metodyka	Analiza dodatkowa do badań FREEDOMS/DREEDOMS II i TRANSFORMS, w podgrupie pacjentów w wieku ≤30 lat
11.	Ghezzi 2015b [431]	Metodyka	Analiza dodatkowa do badań FREEDOMS/DREEDOMS II i TRANSFORMS, w podgrupie pacjentów w wieku ≤30 lat
12.	Giovannoni 2015 [432]	Punkty końcowe	Analiza dodatkowa do badania AFFIRM, brak interesujących punktów końcowych
13.	Govindappa 2015 [433]	Metodyka	Przegląd systematyczny
14.	Hodel 2015 [434]	Punkty końcowe	Brak interesujących punktów końcowych
15.	Izquierdo 2015 [435]	Metodyka	Badanie nRCT (GA vs LMPCh)
16.	Junqueira 2015 [436]	Metodyka	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu
17.	Kolasa 2015 [437]	Metodyka	Analiza rozpowszechnienia przeciwciał anti-JCV u fińskich pacjentów z SM i CIS
18.	Kuesters 2015 [438]	Metodyka	Analiza ryzyka wystąpienia PML w zależności od indeksu przeciwciał anti-JCV (abstrakt)
19.	Li 2015 [439]	Metodyka	Wyniki raportowane po 3 i 9 mies.
20.	Magdolna 2014 [440]	Język publikacji	Publikacja w języku węgierskim
21.	Montalban 2015 [441]	Metodyka	Pacjenci stosowali FNG w dawce 0,5 mg przez okres 24 mies.
22.	Nair 2015 [442]	Metodyka	Badanie nRCT, krótki okres obserwacji (3 lata)
23.	Natalizumab (TYSABRI) and multiple sclerosis 2015 [443]	Metodyka	Praca pogładowa
24.	Nicholas 2014 [444]	Metodyka	Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania TOP (kohorta z UK)
25.	Nicholas 2015 [445]	Metodyka	Analiza dodatkowa do badań FREEDOMS/FREEDOMS II i TRANSFOMS w podgrupach pacjentów w zależności od rodzaju wcześniejszego leczenia
26.	Oliveira 2015 [446]	Metodyka	Badanie nRCT, krótki okres obserwacji
27.	Rocca 2015 [447]	Metodyka	Badanie nRCT, krótki okres obserwacji (1 rok)
28.	Tolley 2015 [448]	Metodyka	Przegląd systematyczny
29.	Tramacere 2015 [449]	Metodyka	Przegląd systematyczny
30.	Xu 2015 [450]	Metodyka	Przegląd systematyczny
31.	Ziemssen 2015a [451]	Metodyka	Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania PANGAEA
32.	Ziemssen 2015b [452]	Metodyka	Badanie nRCT, krótki okres obserwacji (36 mies.)
33.	Ziemssen 2015c [453]	Metodyka	Opis metodyki badania nRCT (PANGAEA), brak wyników

17. BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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.
3. 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. .
4. 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.
5. 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. .
6. 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. .
7. Hotermans C, Subramanyam M, Pace A. Natalizumab efficacy is unaffected by baseline anti-JCV antibody status. *Journal of Neurology*. 2011; 258:S255.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Giovannoni G, Munschauer F, O'Connor P. Natalizumab improves physical disability in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2009; 256:S124.
12. Balcer L, Zhang A, Hyde R. Evaluation of a multiple sclerosis disease progression composite in AFFIRM patients. *Journal of Neurology*. 2011; 258:s150.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Raport FDA. Medical Review - Natalizumab. (2004). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab.cfm.

22. Raport FDA. Statistical Review - Natalizumab. (2004). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab_Statr.pdf.
23. Raport EMEA. Tysabri: EPAR - Scientific Discussion (2006). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Paty D. Interferon-β-1b (βseron) is effective in relapsing-remitting MS. II. MRI evaluation of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43:1440.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, i in. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNβ-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Journal of Neuroimmunology*. 1999; 93(1-2):8–14.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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.):
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, i in. Clinical experience with COP-1 in multiple sclerosis. *Neurology*. 1988; 38(7 Suppl 2):66–69.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, i in. 250 μ g or 500 μ g 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. Kremenichutzky 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Raport Novartis dotyczący badania FREEDOMS (CFTY72D2301). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public>.
73. 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.
74. 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.
75. 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):).
76. 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.:
77. 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.
78. 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.):
79. 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.
80. 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.
81. 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.):
82. 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.
83. Raport Novartis dotyczący badania FREEDOMS II (CFTY720D2309+E1). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public>.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Barkhof F, Cohen J, Comi G. Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced MRI inflammatory activity compared with intramuscular inter-feron beta-la in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S21.

88. 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.
89. 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.
90. 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.;
91. 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- β 1a: Results from a Phase 3, Active-Controlled Study (TRANSFORMS). (PD5.006). *Neurology*. 2012; 78.:
92. Raport FDA. Medical Review - Fingolimod (2010). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s000medr.pdf.
93. 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.):
94. 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.):
95. NCT00493298, TOP: IMA-06-02 Tysabri® Observational Program. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00493298>.
96. 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.
97. Biogen TOP. Tysabri Observational Program. Dane dostępne w Biogen Polska.
98. 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.
99. 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.
100. 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.* .
101. Biogen STRATA study. Dane dostępne w Biogen Poland.
102. 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.):
103. 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.):
104. 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.* .
105. 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.
106. 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>.
107. Cohen J, von R, Gottschalk R. Longterm safety of fingolimod: An interim analysis of the longterms cohort. (S4.006). *Neurology*. 2015; 84(14.):
108. Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym, leczonych produktem Tysabri - wersja 12: 6 marca 2014 - materiały dostarczone przez zamawiającego.
109. Formularz kontynuacji leczenia produktem TYSABRI TYSABRI (Natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. - materiały dostarczone przez zamawiającego.
110. Sipe JC, Knobler RL, Braheny SL, i in. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology*. 1984; 34(10):1368–1372.
111. Walczak A. Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(Supl. A):70.

112. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, i in. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet*. 1997; 349(9056):902–906.
113. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI). [\(http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-Inventory-\(MSQLI\)](http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-Inventory-(MSQLI)) (3.6.2015).
114. Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia. *Farmacja Polska*. 2009; 65(8):572–580.
115. Twiss J, Doward LC, McKenna SP, i in. Interpreting scores on multiple sclerosis-specific patient reported outcome measures (the PRIMUS and U-FIS). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):117.
116. Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). [\(http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Modified-Fatigue-Impact-Scale-\(MFIS\)](http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Modified-Fatigue-Impact-Scale-(MFIS)) (3.6.2015).
117. Health Status Questionnaire (SF-36): National Multiple Sclerosis Society. [\(http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Health-Status-Questionnaire-\(SF-36\)](http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Health-Status-Questionnaire-(SF-36)) (15.6.2015).
118. Agius M, Meng X, Chin P, i in. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2014; 20(5):446–451.
119. Alroughani R, Al Hashel J, Thussu A, i in. Use of natalizumab in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis in Kuwait. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2013; 22(5):495–499.
120. Alvarenga R, Cohen J, Naylor R. Comparison of oral fingolimod with interferon beta-1a in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Subgroup analysis of the Latin-American cohort in TRANSFORMS study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18:1851.
121. Arnold D, Kieseier B, Sheik S. Peginterferon beta-1a significantly increases the proportion of patients with freedom from measured disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the advance study. *Neurology*. 2014; 82(10):
122. Arnold D, Fox R, Gold R. 4-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Integrated MRI outcomes from DEFINE, CONFIRM, and the ENDORSE extension study. *Journal of Neurology*. 2014; 261:S93.
123. Ascherio A, Fitzgerald K, Munger K. Vitamin D as a predictor of multiple sclerosis activity and progression in patients with multiple sclerosis on interferon beta-1b. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):47.
124. Balcer L, Galetta S, Zhang A. Relation of disease activity-free status to visual function in the AFFIRM trial. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):241.
125. Balcer LJ, Galetta SL, Polman CH, i in. Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012; 318(1-2):119–124.
126. Baranzini SE, Madireddy LR, Cromer A, i in. Prognostic biomarkers of IFN β therapy in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015; 21(7):894–904.
127. Barkhof F, Cohen J, Montalban X. Fingolimod (FTY720) reduces brain volume loss over 12 months compared with intramuscular interferon beta-1a: Subgroup analyses of TRANSFORMS data based on inflammatory disease activity. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):406.
128. Barkhof F, de Jong R, Sfikas N, i in. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014; 20(13):1704–1713.
129. Bar-Or A, Arnold D, Gold R. Effects of oral BG-12 (Dimethyl Fumarate) on magnetic resonance imaging (Mri) outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(12):1836.
130. Bar-Or A, Fox R, Gold R. Clinical effects of BG-12 in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):191.
131. Bar-Or A, Fox R, Gold R. Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Neurology*. 2013; 80(1):
132. Bashir K, Cofiels S, Cutter G. Clinical outcomes and MS diagnosis criteria in the CombiRx trial. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(10):1418–1419.
133. Belachew S, Hotermans C, Paes D. Effects of natalizumab on measures of ambulation in relapsing remitting multiple sclerosis patients in the prospective, open-label TIMER study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):527.
134. Bergvall N, Sfikas N, Alsop J. Consequences of different definitions of confirmed disability progression across randomised trials of MS therapies. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):473–474.

135. Bergvall N, Tomic D, Sfikas N. Impact of fingolimod on achieving no evidence of disease activity in pretreated patients with high disease activity in FREEDOMS and FREEDOMS II. P112. *Impact of fingolimod on achieving no evidence of disease activity in pretreated patients with high disease activity in FREEDOMS and FREEDOMS II. P112. JointECTRIMS/ACTRIMS meeting.*; wrzesień 2014; Boston, USA. .
136. Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, i in. Impact of fingolimod on achieving no evidence of disease activity in pre-treated patients with high disease activity in FREEDOMS and FREEDOMS II. (P112). *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):117–118.
137. Bergvall N, Sfikas N, Chin P. Efficacy of fingolimod in pre-treated patients with disease activity: Pooled analyses of freedoms and freedoms II. (P3.174). *Neurology*. 2014; 82(10.):
138. Bermel RA, You X, Foulds P, i in. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Annals of Neurology*. 2013; 73(1):95–103.
139. Bhanushali MJ, Gustafson T, Powell S, i in. Recruitment of participants to a multiple sclerosis trial: the CombiRx experience. *Clinical Trials (London, England)*. 2014; 11(2):159–166.
140. Bresch S, Cohen M, Rocher F, i in. [Hematological side effects of natalizumab: Correlation with clinical outcome]. *Revue Neurologique*. 2012; 168(2):116–120.
141. Butzkueven H, Ziemssen T, Fox R. Fingolimod observational studies program in patients with relapsing multiple sclerosis: Study designs. *Neurology*. 2013; 80(1.):
142. Butzkueven H, Belachew S, Kappos L. Baseline characteristics, treatment efficacy, and serious adverse events in natalizumab-treated MS patients without prior treatment. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1):108.
143. Cadavid D, Jurgensen S, Lee S. Impact of natalizumab on ambulatory improvement in secondary progressive and disabled relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013; 8(1):e53297.
144. Calabrese M, Rinaldi F, Poretto V. Efficacy of DMD in reducing the accumulation of cortical damage. A 4-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):451.
145. Calabresi P, Radue E, Goodin D. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (freedom II study). *Neurology* 2012; 79:e90-e91. *Neurology*. 2012; 79:e90.
146. Calkwood J, Cree B, Crayton H, i in. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial. *BMC neurology*. 2014; 14:220.
147. Calocer F, Legros H, Bourre B. Impact of JCV seropositivity in natalizumab-relapsing-remitting-multiple sclerosis treated patients: An observational study. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):453.
148. Camu W, Thouvenot E, Meinel M. Influence of baseline clinical and demographic characteristics on disease evolution in the phase 3 FREEDOMS study in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):517.
149. Carroll C, Oleen-Burkey M. Assessing variations in transitions in employment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with either laquinimod, interferon beta 1-a or placebo: Exploratory evidence from the United States substudy of bravo. *Value in Health*. 2012; 15:A149.
150. Cascione M, Wynn D, Agashivala N. Summary scores for patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. Baseline data from the trial to Evaluate Patient Outcomes, safety and tolerability of fingolimod (EPOC). *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):488–489.
151. Cascione M, Gaines C, Fang J. Early and consistent reduction in relapses among patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: A post-hoc analysis of prisms data. *Neurology*. 2014; 82(10.):
152. Cascione M, Wynn D, Agashivala N. Patient-reported treatment satisfaction, reasons for therapy change, and health-related quality of life at baseline from the trial to evaluate patient outcomes, safety and tolerability of fingolimod (EPOC). *Neurology*. 2013; 80(1.):
153. Cascione M, Wynn D, Barbato LM, i in. Randomized, open-label study to evaluate patient-reported outcomes with fingolimod after changing from prior disease-modifying therapy for relapsing multiple sclerosis: EPOC study rationale and design. *Journal of Medical Economics*. 2013; 16(7):859–865.
154. Castro-Borrero W, Graves D, Frohman TC, i in. Current and emerging therapies in multiple sclerosis: a systematic review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2012; 5(4):205–220.
155. Chan A, Phillips J, Fox R. Differential recovery from relapse between treatment groups in the CONFIRM study of delayed-release dimethyl fumarate. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):110.
156. Chinea M, Alvarege R, Tomic D. Efficacy and safety of fingolimod in hispanic patients: Pooled data from three phase 3 clinical trials. *Neurology*. 2014; 82(10.):
157. Chinea Martinez AR, Correale J, Coyle PK, i in. Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses. *Advances in Therapy*. 2014; 31(10):1072–1081.

158. Chitnis T, Karlsson G, Haring D. Effect of age on efficacy of fingolimod treatment: Young adult patients with multiple sclerosis demonstrate higher relative reduction of relapse rates. *Annals of Neurology*. 2014; 76:191–192.
159. Chitnis T, Karlsson G, Haring D. Fingolimod effect on clinical and MRI disease activity in young adult patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):208–209.
160. Cobo-Calvo Á, Bau L, Matas E, i in. Effectiveness of natalizumab in patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis. *European Neurology*. 2015; 73(3-4):220–229.
161. Cofield S, Gustafson T, Cutter G. Physician and participant treatment guesses in the double-blind CombiRx study. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):111–112.
162. Cohen J, O'Connor P, Caliolio T. Long-term safety of fingolimod in relapsing multiple sclerosis: Update to integrated analyses of phase 2 and 3 studies and extension phases. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):454–455.
163. Cohen J, Pelletier J, Chin P. Efficacy of fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) as measured by multiple sclerosis functional composite: Results from the TRANSFORMS, FREEDOMS, and FREEDOMS II phase 3 studies. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):268.
164. Cohen J, O'Connor P, Zhang-Auberson L. Long-term safety of fingolimod: Updated integrated safety analyses. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(10):1396–1397.
165. Cohen J, Radue E-W, Barkhof F. Fingolimod-effect on brain atrophy and clinical/MRI correlations in three phase 3 studies-transforms, freedoms and freedoms II. *Neurology*. 2013; 80(1.):
166. Cohen M, Maillart E, Papeix C. Switching from natalizumab to fingolimod: Risk of disease reactivation during the washout period is due to the previous activity of the disease. Follow-up of the ENIGM survey. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):269–270.
167. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, i in. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *Journal of Neurology*. 2013; 260(8):2023–2032.
168. Cohen J, Von Rosenstiel P, Gottschalk R. Long-term safety of fingolimod: Interim evaluation of data from the longterms trial. *Neurology*. 2014; 82(10.):
169. Cohen J, Belova A, Selmaj K. Generic glatiramer acetate is equivalent to copaxone on efficacy and safety: Results of the randomized doubleblind GATE trial in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):38–39.
170. Cohen M, Maillart E, Tourbah A. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: A French prospective study. *JAMA neurology*. 2014; 71(4):436–441.
171. Cohen JA, Krishnan AV, Goodman AD, i in. The clinical meaning of walking speed as measured by the timed 25-foot walk in patients with multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2014; 71(11):1386–1393.
172. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Annals of Neurology*. 2001; 49(3):290–297.
173. Comi G, De Stefano N, Freedman M. Efficacy of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a on the risk of conversion from a first demyelinating event to multiple sclerosis: 3-year results of a phase III, double-blind, multicentre trial (REFLEXION). *Journal of Neurology*. 2012; 259:22.
174. Coyle P, Cree B, Cabre P. Fingolimod efficacy and safety in an African-American patient subgroup from FREEDOMS II. *Neurology*. 2014; 82(10.):
175. Crayton H, Hunter S, Huffman C. Improved quality of life after therapy change to fingolimod. *Journal of Neurology*. 2013; 260:S127.
176. Cree BAC, Stuart WH, Tornatore CS, i in. Efficacy of natalizumab therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data. *Archives of Neurology*. 2011; 68(4):464–468.
177. Cree B, Kantor D, Steingo M. Patient- and physician-reported outcomes after therapy switch from glatiramer acetate to fingolimod versus staying on glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):464–465.
178. Crentsil C, Scolding N, Wilkins A. A comparison of the efficacy of interferon-(beta) and glatiramer acetate in relapse-rate reduction: A prospective randomisation study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):209.
179. Cutter G, Cofield S, Gustafson T. EDSS changes and progression in the CombiRx randomised clinical trial: 3-year results. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):28–29.
180. Cutter G, Meng X, Chin P. Effect of switching from intramuscular interferon b-1a to fingolimod on time to relapse in patients with relapsingremitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Multiple Sclerosis*. 18(4):412–413.
181. Cutter G, Chin P, Francis G. Relapse is associated with residual deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis: Analysis of freedoms data. *Neurology*. 2013; 80(1.):

182. De Stefano N, Comi G, Kappos L. Effect of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a on lesion volumes in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: Results of the phase III REFLEX study extension (REFLEXION). *Journal of Neurology*. 2012; 259:S110–S111.
183. De Stefano N, Kappos L, Radue E. Fingolimod effect on diffuse tissue damage is partly independent of its effect on focal damage in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):379.
184. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, i in. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(7):888–892.
185. 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.
186. DiMarco J, O Connor P, Cohen J. Fingolimod treatment initiation experience: Cardiac and Holter electrocardiogram findings from three phase 3 studies. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):227–228.
187. Dimarco J, O'Connor P, Cohen J. First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(5):629–638.
188. Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, i in. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. DOI 10.1007/s13365-015-0316-4. *Journal of Neurovirology*. 2015.;
189. Duddy M, Pulfer A, Oswald L. A UK-based study of the impact of relapse on clinical decision making early in the course of first-line disease modifying therapy. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):477.
190. Durelli L, De Mercanti S, Sormani M. How to treat MS patients after the 24th natalizumab administration: The TY-STOP trial. *Journal of Neurology*. 2014; 261:19.
191. Edan G, Kappos L, Montalban X. Early initiation of interferon beta-1B after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: Clinical outcomes and use of disease-modifying therapy from the benefit extension study. *Neurology*. 2012; 78(1.):
192. Edan G, Kappos L, Montalban X. Long term impact of early initiation of interferon beta-1B after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: Additional relapse rate, edss, and msss analyses after 8 years. *Neurology*. 2013; 80(1.):
193. Edan G, Kappos L, Montalbán X, i in. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2014; 85(11):1183–1189.
194. Edwards K, Crayton H, Calkwood J. Patient-and physician-reported outcomes after therapy switch from interferon (beta) to fingolimod versus staying on interferon (beta) therapy. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):231–232.
195. Fernández O, Alvarenga MP, Guerrero M, i in. The efficacy of natalizumab in patients with multiple sclerosis according to level of disability: results of an observational study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(2):192–197.
196. Fernández O, Oreja-Guevara C, Arroyo R, i in. Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study. *Journal of Neurology*. 2012; 259(9):1814–1823.
197. Fernandez O, Giovannoni G, Gold R. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for RRMS in prior interferon users in the DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):96.
198. Fernandez O, Giovannoni G, Fox R. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in non-responders” to prior treatment with interferon beta. *Journal of Neurology*. 2014; 261:19–20.
199. 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.
200. Foley J, Nair K, Stephenson J. Patient-reported psychological functioning in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis in us clinical practice. *Neurology*. 2014; 82(10.):
201. Ford C. Clinical course of multiple sclerosis patients on long-term glatiramer acetate therapy with high pretreatment EDSS scores. *Neurology*. 2012; 78(1.):
202. Ford C, Ladkani D. Twenty years of continuous treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate 20mg daily: Long-term clinical results of the US open-label extension study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):242–243.
203. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, i in. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(12):1087–1097.
204. Fox R, Miller D, Phillips J. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. *Neurology*. 2012; 78.:
205. Fox R, Miller D, Gold R. Neuroradiological efficacy of oral BG-12 for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Integrated analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 333:e368.

206. Fox E, Edwards K, Burch G. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3:607–619.
207. Fox R, Chan A, Gold R. Lymphocyte count reductions with delayed-release dimethyl fumarate: Integrated analysis of the phase 2, phase 3, and extension studies. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):101–102.
208. Fox RJ, Cree BAC, De Sèze J, i in. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014; 82(17):1491–1498.
209. Freedman M, Comi G, Kappos L. Safety and immunogenicity of 2 dosing frequencies of subcutaneous interferon-beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: Results of the phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, REFLEX trial. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):184–185.
210. Freedman M, Comi G, Stefano N. Efficacy of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a on the risk of conversion from a first demyelinating event to multiple sclerosis and on mri measures of disease: 3-year results of phase III, double-blind, multicentre trials (reflex and reflexion). *Neurology*. 2012; 79:e90.
211. 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.
212. Giovannoni G, Gold R, Fox R. Long-term follow-up of the effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evident disease activity in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):44–45.
213. Giovannoni G, Gold R, Kappos L. Delayed-release dimethyl fumarate and disability assessed by the multiple sclerosis functional composite: Integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):92.
214. Giovannoni G, Gold R, Fox R. Delayed-release dimethyl fumarate and relapses requiring intravenous steroid use and MS-related hospitalizations: Integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *European Journal of Neurology*. 2014; 21:457.
215. Giovannoni G, Gold R, Fox R. Delayed-release dimethyl fumarate and relapses requiring intravenous steroid use and MS-related hospitalizations: Integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of Neurology*. 2014; 261:303.
216. Gobbi C, Meier DS, Cotton F, i in. Interferon beta 1b following natalizumab discontinuation: one year, randomized, prospective, pilot trial. *BMC neurology*. 2013; 13:101.
217. Gold R, Miller D, Phillips J. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):48–49.
218. Gold R, Philips J, Bar-Or A. Three-year follow-up of oral BG-12 (dimethyl fumarate) treatment in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS): Integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE studies. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):222.
219. Gold R, Giovannoni G, Philips J. Long-term efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with RRMS: An integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):95–96.
220. Gold R, Phillips J, Bar-Or A. 4-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Integrated clinical efficacy data from DEFINE, CONFIRM, and the ENDORSE extension study. *European Journal of Neurology*. 2014; 21:344.
221. Gold R, Phillips J, Bar-Or A. 4-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Integrated clinical efficacy data from DEFINE, CONFIRM, and the ENDORSE extension study. *Journal of Neurology*. 2014; 261:233.
222. Gold R, Zhang A, Yang M. Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting MS (RRMS) patients with highly active disease: Integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *European Journal of Neurology*. 2014; 21:458.
223. Gold R, Zhang A, Yang M. Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting MS (RRMS) patients with highly active disease: Integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of Neurology*. 2014; 261:S303–S304.
224. Goodin D, Reder A, Ebers G. Predictive value of baseline and short-term outcomes on mortality in multiple sclerosis: Data from the Interferon Beta-1b 21-Year Long-Term Follow-Up Study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):423–424.
225. Goodin D, Reder A, Ebers G. Survival analysis 21 years after the initiation of the pivotal interferon beta-1(beta) trial in patients with rrms. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):536.
226. Goodin DS, Ebers GC, Cutter G, i in. Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b study. *BMJ open*. 2012; 2(6.):
227. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, i in. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b trial. *Neurology*. 2012; 78(17):1315–1322.

228. Goodman A, O'Connor P, Polman C. Updated safety and efficacy of natalizumab in the ongoing STRATA study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):444–445.
229. Gustafson T, Wang J, Lublin F. Utility of telephone assessments in CombiRx for notification of new multiple sclerosis symptoms. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):341–342.
230. Hanson RL, Habibi M, Khamo N, i in. Integrated clinical and specialty pharmacy practice model for management of patients with multiple sclerosis. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2014; 71(6):463–469.
231. Hartung H-P, Coyle P, Rudick R. SURPASS study will evaluate the benefits associated with switching MS therapy. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:492.
232. Hartung H-P, Barkhof F, Comi G. Relationship between early disease activity and long-term clinical outcome: Results from the phase 3 TRANSFORMS study extension at 4.5 years in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2013; 260:S71.
233. Hauser S, Kappos L, Li D. Long-term efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Week 96 results of a phase II, randomized, multicenter trial. *Neurology*. 2012; 78.:
234. Havrdova E, Phillips J, Fox R. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) study. *Journal of Neurology*. 2012; 259:S105.
235. Havrdova E, Miller D, Fox R. Clinical and neuroimaging outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis), a multicenter, randomized, placebocontrolled, phase-3 study. *European Journal of Neurology*. 2012; 19:87.
236. Havrdova E, Fox R, Miller D. Clinical outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis), a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1):S36.
237. Havrdova E, Gold R, Fox R. Relapses requiring intravenous steroid use and MS-related hospitalisations: Findings from the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):204–205.
238. Havrdova E, Gold R, Fox R. Relapses requiring intravenous steroids and multiple sclerosisrelated hospitalizations: Findings from the phase 3 define and confirm studies. *Value in Health*. 2012; 15(7):A546.
239. Havrdova E, Gold R, Fox R. BG-12 (dimethyl fumarate) treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) increases the proportion of patients free of measured clinical and neuroradiologic disease activity in the phase 3 studies. *Neurology*. 2013; 80(1.):
240. Hlas O, Patel PN, Lam S. Disease modifying agents for multiple sclerosis. *The Open Neurology Journal*. 2010; 4:15–24.
241. Holmén C, Piehl F, Hillert J, i in. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(6):708–719.
242. Horga A, Castillo J, Rio J. Effectiveness and safety of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: Report of three-year experience in a multiple sclerosis centre, Catalonia. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):294.
243. Horga A, Castillo J, Rio J, i in. An observational study of the effectiveness and safety of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Revista De Neurologia*. 2011; 52(6):321–330.
244. Hughes B, Cascione M, McCague K. Cardiac effects of fingolimod after first dose administration and therapy change in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013; 80(1.):
245. Hughes B, Cascione M, Freedman M. First-dose effects of fingolimod after switching from injectable therapies in the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(5):620–628.
246. Hunter S, Hollander E, Miller D. Impact of fingolimod on depressive symptoms: Post-hoc data from the EPOC trial. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):470.
247. Hutchinson M, Fox R, Miller D. Effect of BG-12 in subgroups of patients with relapsingremitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) study. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1):S105–S106.
248. Hutchinson M, Bar-Or A, Fox R. Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from Two Phase 3 Studies (DEFINE and CONFIRM). *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(5):682–683.
249. Hutchinson M, Fox R, Phillips J. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis in the phase 3 CONFIRM study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(5):683.
250. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, i in. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *Journal of Neurology*. 2013; 260(9):2286–2296.

251. Hutchinson M, Gold R, Fox R. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing remitting multiple sclerosis according to prior therapy: An integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):235.
252. Hutchinson M, Gold R, Fox R. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) according to prior therapy: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Neurology*. 2013; 80(1.):
253. Hutchinson M, Philips J, Okwuokenye M. Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in minority patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Neurology*. 2014; 82(10.):
254. Izquierdo G, O'Connor P, Montalban X, i in. Five-year results from a phase 2 study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013; 20(7):877–881.
255. Jeffery D, Cantogno E, Meier D. Categorical change in T2 lesion volume and clinical outcomes in the Phase III FREEDOMS and its extension study, evaluating fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3(6):752–753.
256. Jeffery D, Di Cantogno E, Meier D. Categorical change in T2 lesion volume and clinical outcomes in the phase iii freedoms and its extension study, evaluating fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 82(10.):
257. Jeffrey D, Radue E-W, Karlsson G. Efficacy benefits of fingolimod 0.5 mg once daily in patients previously treated with glatiramer acetate: Pooled analysis of the phase 3, placebo-controlled freedoms and freedoms ii studies in relapsing multiple sclerosis. (P3.193). *Neurology*. 2014; 82(10.):
258. Kallweit U, Jelcic I, Braun N. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: Real-life data from a Swiss cohort. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):429.
259. Kallweit U, Jelcic I, Braun N, i in. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort. *Clinical Neuropharmacology*. 2012; 35(2):77–80.
260. Kappos L, Calabresi P, O'Connor P. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase II randomised placebo-controlled multicentre trial. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16:33.
261. Kappos L, Li D, Calabresi PA, i in. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2011; 378(9805):1779–1787.
262. Kappos L, Belachew S, Butzkueven H. Long-term safety and efficacy and association between baseline treatment history and postbaseline relapses in multiple sclerosis patients treated with natalizumab in the tysabri(registered trademark) observational program (top). *Neurology*. 2012; 78(1.):
263. Kappos L, Goodman A, Lublin F. Five-year safety and efficacy data of natalizumab from the STRATA study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):221–222.
264. Kappos L, Radue E, O'Connor P. Phase III FREEDOMS study extension: Fingolimod (FTY720) efficacy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving continuous or placebo-fingolimod switched therapy for up to 4 years. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):451–452.
265. Kappos L, Verdun D, Cornelisse P. Cumulative dose-effect of up to 15 years of subcutaneous interferon beta-1a on clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analysis of patients from the PRISMS study. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1):S110.
266. Kappos L, Radue E, Connor P. Switching therapy to fingolimod improves clinical and MRI outcomes: Subgroup analysis from the fingolimod phase III FREEDOMS extension (up to four years) study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):267.
267. Kappos L, O'Connor PW, Polman CH, i in. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *Journal of Neurology*. 2013; 260(5):1388–1395.
268. Kappos L, Giovannoni G, Gold R. Timecourse of treatment effects of BG-12 (Dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2013; 80(1.):
269. Kappos L, Radue E-W, Comi G. Disease control and safety in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients switching from natalizumab to fingolimod: A 32-week, rater-and patient-blind, randomized, parallel-group study (TOFINGO). *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):50–51.
270. Kappos L, Uitdehaag B, Kuhle J. Prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analysis of 15-year data from the PRISMS study. *Journal of Neurology*. 2013; 260:S14–S15.
271. Kappos L, Radue E-W, Freedman M. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of multiple sclerosis disease-activity freedom: The effect of fingolimod. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):40.
272. Kappos L, Fox R, Gold R. Delayed-release dimethyl fumarate and health-related quality of life (HRQoL) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients according to prior therapy: Integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. *Journal of Neurology*. 2014; 261:S306.

273. Kappos L, Radue E-W, Karlsson G. Efficacy benefits of fingolimod 0.5 mg once daily in patients previously treated with glatiramer acetate: Pooled analysis of phase 3 FREEDOMS and FREEDOMS II studies. *European Journal of Neurology*. 2014; 21:132.
274. Kappos L, Radue E-W, Karlsson G. Efficacy benefits of fingolimod 0.5 mg once daily in patients previously treated with glatiramer acetate: Pooled analysis of phase 3 FREEDOMS and FREEDOMS II studies. *Journal of Neurology*. 2014; 261:S95.
275. Kappos L, Fox R, Gold R. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on health-related quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients according to prior therapy: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Neurology*. 2014; 82(10.):
276. Kappos L, Cohen J, Collins W, i in. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(4):494–504.
277. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, i in. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84(9):872–879.
278. 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.
279. Kaufman M, Cree BAC, De Sèze J, i in. Radiologic MS disease activity during natalizumab treatment interruption: findings from RESTORE. *Journal of Neurology*. 2015; 262(2):326–336.
280. Kelly S, Kinsella K, Duggan M. Freedom from MS disease activity with natalizumab is maintained over three-years of follow-up in an Irish cohort. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):57.
281. Kelly S, Duggan M, Buckley L. Natalizumab results in sustained freedom from disease activity in highly active relapsing-remitting MS patients: A four-year follow-up. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(1):225.
282. Khan O, Cree B, Cabre P. The efficacy and safety of fingolimod in an African-American patient subgroup from FREEDOMS II. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):212.
283. Khan O, Rieckmann P, Boyko A. 24-month efficacy and safety of glatiramer acetate 40mg/1ml 3-times weekly: Open-label extension study of the gala trial in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 82(10.):
284. Khan O, Bao F, Bernitsas E. Prospective multi-modal MRI study to examine the effect of natalizumab on tissue injury in the brain and spinal cord in patients with RRMS. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):285.
285. Khan O, Bao F, Ramesh G. MRI correlates of disability: Neuroimaging substudy at 20-years in the ongoing US glatiramer acetate open-label extension study. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):278.
286. Khatri B, Barkhof F, Comi G. Long-term efficacy data from the extension of the phase III TRANSFORMS study of fingolimod versus interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4.5 year follow-up. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1):S21.
287. Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, i in. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(3):355–363.
288. Kieseier B, Maurer M, Gass A. Tysabri 24 plus: Safety and efficacy in patients receiving long-term treatment with natalizumab in clinical practice. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):213.
289. Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis (MS): 3-year results from a phase 2 extension study. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(7):928–929.
290. Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, i in. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months: results of a phase 2 observational extension. *BMC neurology*. 2014; 14:21.
291. Kita M, Fox R, Phillips J. Effects of BG-12 on quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the phase 3 confirm study. *Value in Health*. 2012; 15:A556.
292. Kita M, Fox R, Phillips J. Effects of BG-12 on quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the CONFIRM study. (P586). *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):254.
293. Kita M, Fox R, Gold R. Interim analysis of quality of life in patients with relapsing remitting multiple sclerosis treated with BG-12 (dimethyl fumarate) in the ENDORSE study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):530.
294. Kita M, Fox R, Gold R. Health-related quality of life in us patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with delayed-release dimethyl fumarate: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. (P4.176). *Neurology*. 2014; 82(10.):
295. Kita M, Fox R, Gold R. Two-year interim analysis of quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with delayed-release dimethyl fumarate in the endorse study. *Neurology*. 2014; 82(10.):
296. Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, i in. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *Journal of Interferon Research*. 1993; 13(5):333–340.

297. Kovarova I, Havrdova E, Musilova E. 6-year clinical data of patients treated with natalizumab. Comparison with age, sex and disease-duration matched controls treated with other disease-modifying drugs. *Journal of Neurology*. 2009; 256:S166.
298. Kremenutzky M, O'Connor P, Hohlfeld R, i in. Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(3):341–349.
299. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, i in. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84(16):1639–1643.
300. Kurukulasuriya N, Gold R, Phillips J. Five-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: Integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE studies. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):116–117.
301. Kurukulasuriya N, Arnold D, Fox R. Five-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI outcomes from DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):93.
302. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, i in. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 7:CD009333.
303. Lacy M, Hauser M, Pliskin N, i in. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013; 19(13):1765–1772.
304. Lampl C, Nagl S, Arnason B, i in. Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients—a posthoc analysis of the BEYOND study. *Journal of Neurology*. 2013; 260(7):1838–1845.
305. Lang A, Tuomari A, Kobelt G. Long-term effects on costs and quality adjusted life years of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with laquinimod: Results based on the allegro and bravo trials. *Value in Health*. 2012; 15(7):A551.
306. Lindsey J, Scott T, Lynch S, i in. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer cetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2012; 1(2):81–86.
307. Loubopoulos A, Giantzi V, Chatzikiyiakou E. The switch from interferon-(beta) to natalizumab treatment is more effective in patients with relapsing forms of multiple sclerosis when administered early during the disease course. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):217–218.
308. Lublin F, Cofield S, Cutter G. Relapse activity in the combirx trial: Blinded, 7-year extension results. (S01.002). *Neurology*. 2013; 80(1.):
309. Lublin F, Cofield S, Cutter G. EDSS changes in combirx: Blinded, 7-year extension results for progression and improvement. (P04). *Neurology*. 2013; 80(1.):
310. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, i in. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2013; 73(3):327–340.
311. Lublin F, Cutter G, Giovannoni G. Natalizumab reduces the disabling amplitude of multiple sclerosis relapses and improves post-relapse residual disability. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):213–214.
312. Maeurer M, Wiendl H, Heesen C. Observational programme Tysabri 24 plus: Evaluating efficacy and safety of natalizumab therapy beyond 2 years. *Journal of Neurology*. 2013; 260:69–70.
313. Matell H, Lycke J, Svenningsson A, i in. Age-dependent effects on the treatment response of natalizumab in MS patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015; 21(1):48–56.
314. Mattioli F, Stampatori C, Capra R. The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2011; 32(1):83–88.
315. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F. Improvement of cognitive function during treatment with natalizumab: Results from a three-year study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):111.
316. Maurer M, Wiendl H, Heesen C. Observational program tysabri 24 plus: Evaluating efficacy and safety of natalizumab therapy beyond two years. *Neurology*. 2013; 80(1.):
317. Melin A, Outteryck O, Collongues N, i in. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in a French cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2012; 259(6):1215–1221.
318. Meng X, Cutter G, Chin P. Effect of switching from intramuscular interferon B-1a to fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of transforms. *Neurology*. 2013; 80(1.):
319. Meng X, Chin P, Hashmonay R. Effect of switching from intramuscular interferon (beta)-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemporary clinical trials*. 2015; 41:69–74.

320. Miller D, Fox R, Phillips J. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1):S36–S37.
321. Miller D, Fox R, Phillips J. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging (MRI) endpoints in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. *Neurology*. 2012; 78(1.):
322. Miller D, Gold R, Fox R. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):418.
323. Miller D, Hutchinson M, Fox R. Effect of BG-12 on magnetic resonance imaging activity in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the CONFIRM study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):189–190.
324. Miller D, Fox R, Gold R. 3-year follow-up of oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Integrated mri outcomes from the define, confirm, and endorse studies. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(7):932.
325. Montalban X, Hartung H-P, Edan G. The use of disease-modifying therapy in the BENEFIT extension study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):196–197.
326. Montalban X, Comi G, Antel J. Long-term (>7-year) efficacy and safety data from a phase II extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1):69–70.
327. Montalban X, Barkhof F, Comi G. Long-term comparison of fingolimod with interferon-(beta)-1a: Results of 4.5-year follow-up from the extension phase III TRANSFORMS study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):219.
328. Montalban X, Barkhof F, Comi G. Long term efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis previously treated with interferon b-1a or disease modifying therapies: A post hoc analysis of the TRANSFORMS 4.5 year extension study. *Journal of Neurology*. 2013; 260:S124–S125.
329. Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, i in. Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(11):1385–1392.
330. Nakamura K, Vollmer T, Gorfine T. Effect of laquinimod on gray matter and white matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: Analysis of the BRAVO phase III trial. (P041). *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):84–85.
331. Nelson F, Salter A, Narayana P. MRI outcomes and MS diagnosis criteria in the CombiRx trial. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(10):1392–1393.
332. Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *BMJ clinical evidence*. 2012; 2012(1202.):
333. O'Connor P, Miller D, Riester K, i in. Relapse rates and enhancing lesions in a phase II trial of natalizumab in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(5):568–572.
334. O'Connor P, Polman C, Goodman A. Efficacy and safety of natalizumab in the STRATA study. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):241.
335. O'Connor P, Goodman A, Kappos L. Updated efficacy and safety of natalizumab in patients who participated in the STRATA study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):162.
336. 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.
337. Outteryck F, Radji F, Zephir H. Demographic and clinical characteristics of patients treated with natalizumab in post-marketing setting. A prospective multicentre observational study of 1200 patients. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):445–446.
338. Ozerlat I. Multiple sclerosis: Natalizumab improves neurological function in MS. *Nature Reviews. Neurology*. 2011; 7(5):246.
339. Pawate S, Wang L, Song Y, i in. Analysis of T2 intensity by magnetic resonance imaging of deep gray matter nuclei in multiple sclerosis patients: effect of immunomodulatory therapies. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*. 2012; 22(2):137–144.
340. Phillips J, Fox R, Miller D. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Analyses from the CONFIRM study. *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):S41.005.
341. Phillips J, Fox R, Selmaj K. Safety and tolerability of oral BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Interim results from endorse extension study. *Neurology*. 2013; 80(1.):
342. Phillips J, Fox R, Selmaj K. Safety profile of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing remitting multiple sclerosis: Long-term interim results from the ENDORSE extension study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):457.
343. Phillips T, Fox R, Selmaj K. Safety profile of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Long-term interim results from the endorse extension study. *Neurology*. 2014; 82(10.):

344. Piehl F, Holmén C, Hillert J, i in. Swedish natalizumab (Tysabri) multiple sclerosis surveillance study. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2011; 31 Suppl 3:289–293.
345. Polman C, De Stefano N, Kappos L. Efficacy of two dosing frequencies of subcutaneous interferon-beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event: Subgroups of the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre REFLEX trial. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):417–418.
346. Polman C, Havrdova E, Confavreux C. Relationship between timed 25-foot walk walking speed and health-related quality of life in affirm and SENTINEL. *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):P07.097.
347. Pozzilli C, Phillips J, Fox R. Long-term follow-up of the safety of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: Interim results from the ENDORSE extension study. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):96–97.
348. Pozzilli C, Phillips J, Fox R. Safety profile of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: Long-term interim results from the ENDORSE extension study. *Journal of Neurology*. 2014; 261:S439.
349. Pozzilli C, Phillips J, Fox R. Safety profile of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: Long-term interim results from the ENDORSE extension study. *European Journal of Neurology*. 2014; 21:678.
350. Prosperini L, Annovazzi P, Capobianco M. A six-year clinical follow-up study of patients with multiple sclerosis who started natalizumab. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):197.
351. Radue E-W, Goodin D, Jeffery D. Fingolimod reduces magnetic resonance imaging inflammatory lesion activity versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the phase 3 FREEDOMS II study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):322–323.
352. Radue E, Kappos L, de Vera A. Fingolimod reduced brain volume loss in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) irrespective of baseline inflammatory activity: Results from the phase III freedoms study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):537.
353. Radue E, De Stefano N, O'Connor P. Brain atrophy and disease-free status over four years: Analyses of the FREEDOMS core and extension trial data. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):481.
354. Radue E-W, Sprenger T, Chin P. Consistent reduction in the annualized rate of brain volume loss across phase 3 core and extension trials of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3(6):750–751.
355. Radue E-W, Sprenger T, Chin P. Consistent reduction in the annualized rate of brain volume loss across phase 3 core and extension trials of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 82(10.):
356. Radue E-W, Barkhof F, Cohen J. Sustained low rate of brain volume loss under long-term fingolimod treatment in relapsing multiple sclerosis: Results from the LONGTERMS study. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):261–262.
357. Radue E, Sprenger T, de VA Francis G. Effect of fingolimod on evolution of baseline enhancing MRI lesions into persistent T1 hypointense lesions: Post hoc analysis of the FREEDOMS study. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):112–113.
358. Radue E-W, Barkhof F, Kappos L, i in. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84(8):784–793.
359. Reder A, Goodin D, Ebers G. Clinical outcomes for interferon-beta-1b versus placebo, 21 years following randomisation. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):220–221.
360. Reder A, Goodin D, Ebers G. Survival outcomes and cause of death from the 21-year long-term follow-up study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18:1865.
361. Reder A, Jeffery D, Goodin D. Long-term efficacy of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Results from the phase 3 FREEDOMS II extension study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):510–511.
362. Reder A, Goodin D, Ebers G. MS-related causes of death and clinical outcomes in patients from the 21-year long-term follow-up study of interferon beta-1b. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(5):680–681.
363. Reder AT, Oger JF, Kappos L, i in. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(3):294–302.
364. Richert N, Forrestal F, Lee S. Do MRI lesions predict ms relapses? *Neurology*. 2014; 82(10.):
365. Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D, i in. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(12):1760–1767.
366. Rinaldi F, Perini P, Atzori M, i in. Disease-modifying drugs reduce cortical lesion accumulation and atrophy progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a 48-month extension study. *Multiple Sclerosis International*. 2015; 2015:369348.
367. Rocher F, Cardona F, Souvignet V. Tysabri (natalizumab): Results of the post marketing national safety surveillance in France up to 3 years from marketing. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2011; 25:20.

368. 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.
369. Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics: Targets & Therapy*. 2008; 2(2):189–199.
370. Rudick RA, Pace A, Rani MRS, i in. Effect of statins on clinical and molecular responses to intramuscular interferon beta-1a. *Neurology*. 2009; 72(23):1989–1993.
371. Rudick R, Coyle P, Garcea O. Evaluation of treatment strategies for breakthrough disease in patients with multiple sclerosis: The SURPASS study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):133–134.
372. Rudick R, Kappos L, Polman C. Long-term outcomes in natalizumab-treated patients who were free of disease activity over the 2-year AFFIRM study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):219–220.
373. Rudick R, Hashmonay R, Meng X. Correlation between EDSS and MSFC in the FREEDOMS study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):416.
374. Rudick R, Shang S, Dong Q. Quantifying the effect of natalizumab on the total disability burden of MS patients in AFFIRM using an exploratory area under the curve analysis. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20:100.
375. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, i in. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(9):1269–1277.
376. Sangalli F, Moiola L, Annovazzi P. Three years efficacy and tolerability of natalizumab treatment. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):316.
377. Sangalli F, Moiola L, Radaelli M. Three years efficacy and tolerability of natalizumab treatment. *Journal of Neurology*. 2011; 258:S254.
378. Sarda S, Philips G, Gaebler J. Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with placebo or BG-12 (dimethyl fumarate): Comparison with other medical conditions. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):290.
379. Sarda S, Kita M, Fox R. An interim analysis of quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with delayed-release dimethyl fumarate. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):413–414.
380. Sastre-Garriga J, Tur C, Pareto D. Brain volume dynamics in natalizumab-treated patients: A three-year follow-up. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):263–264.
381. Sastre-Garriga J, Tur C, Pareto D, i in. Brain atrophy in natalizumab-treated patients: A 3-year follow-up. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015; 21(6):749–756.
382. Scott T, Laforet G, You X. Identifying patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who have aggressive disease characterized by rapid disability progression. *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):P05.093.
383. Selmaj K, Czlonkowska A, Drozdowski W. Efficacy and safety of natalizumab re-dosing and treatment in patients from Poland. *Journal of Neurology*. 2011; 258:256–257.
384. Sheremata W, Vollmer T, Stone L. A placebo-controlled, safety, tolerability, dose escalation, PK study of various doses of intravenous antegren in patients with multiple sclerosis (MS). *Neurology*. 50(63):1998.
385. Silber E, Kappos L, Radue E. Switching therapy to fingolimod improves clinical and MRI outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(10):A39.
386. Sorensen P. Effects of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2014; 13(6):526–527.
387. Sorgalla S, Bernsen S, Gerbershagen K. Efficacy and safety of natalizumab and jc-antibody prevalence following 36 months of treatment and more. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):447.
388. Sorgalla S, Gerbershagen K, Bernsen S. Efficacy, safety and JC-antibody prevalence following natalizumab treatment for 36 month and more in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2012; 78(1.):
389. Sormani M, Radue E, De S. Does the effect of fingolimod on brain atrophy independently contribute to effects on disability? A patient-level analysis of the FREEDOMS study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):262–263.
390. Sormani M, Vollmer T, Comi G. Laquinimod effect on confirmed disability progression: Minimal mediation by relapse or T2 lesions reduction. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):98.
391. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, i in. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2015; 2(4):373–387.
392. Totaro R, Lugaresi A, Bellantonio P. Long-term efficacy and tolerability of natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: A multicentre experience in Italy. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):S215–216.
393. Totaro R, Lugaresi A, Bellantonio P, i in. Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2014; 27(2):147–154.

394. Tramacere I, Del G, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 11(CD011381):
395. Tremlett H. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology*. 2005; 64(1):174–175.
396. Tyas D, Roskell N, Zimovetz E. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Neurology*. 2012; 78(1.):
397. Van Ganse E, Vukusic S, Passante N. Observational prospective follow-up study of patients with ms and treated with natalizumab in france using the french european database for multiple sclerosis network. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2011; 109:26–27.
398. van Pesch V, Bartholomé E, Bissay V, i in. Safety and efficacy of natalizumab in Belgian multiple sclerosis patients: subgroup analysis of the natalizumab observational program. *Acta Neurologica Belgica*. 2014; 114(3):167–178.
399. Vollmer T, Radue E, Vermersch P. Clinical and magnetic resonance imaging (MRI) disease activity after fingolimod discontinuation. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):227–228.
400. 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.):
401. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, i in. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2014; 261(4):773–783.
402. Vollmer T, Ashtamker N, Sidi Y. Switching from interferon (beta)-1a im to laquinimod: Safety and efficacy results from the BRAVO study extension. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(1):91.
403. Voloshyna N, Havrdová E, Hutchinson M, i in. Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2015; 22(3):570–577.
404. Vukusic S, Passante N, Dufour M. Changes in demographic and baseline disease characteristics of patients with MS and treated with natalizumab in France - The TYSEDMUS study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):214.
405. Weinstock-Guttman B, Cree B, De Seze J. Effects of a 24-week natalizumab treatment interruption on quality of life, fatigue, and cognition: Results from the restore study. *Neurology*. 2012; 78(1.):
406. Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L. Disease activity and disability progression decrease beyond two years on natalizumab in relapsing multiple sclerosis patients in the TYSABRI(registered trademark) (natalizumab) Observational Programme. (P1050). *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):485.
407. Wolinsky J, Narayana P, Nelson F. Using short-term MRI measures to predict long-term outcomes in the combirx randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(9):S8.
408. Wolinsky J, Narayana P, Nelson F. The CombiRx trial: A multi-center, double-blind, randomized study comparing the combined use of interferon beta-1a and glatiramer acetate to either agent alone in participants with relapsing remitting multiple sclerosis - MRI outcomes. *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):S11.002.
409. Wolinsky J, Salter A, Narayana P. MRI outcomes in combirx: Blinded, 7-year extension results. (S01). *Neurology*. 2013; 80(1.):
410. Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *The Journal of International Medical Research*. 2005; 33(3):309–318.
411. Wynn D, Cascione M, Agashivala N. Reasons for switching first-line disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Baseline data from the trial to Evaluate Patient OutComes, safety and tolerability of fingolimod (EPOC). *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):185.
412. Yamout B, Khoury S, Zeineddine M. Efficacy and safety of fingolimod treatment in multiple sclerosis: The clinical experience of the AUBMC Multiple Sclerosis Center in Lebanon. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(6):749.
413. Zagmutt F, Carroll C. A network meta-analysis assessing the rate of adverse events and drop outs of alternative treatments for relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurology*. 2013; 80(1.):
414. Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, i in. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2013; 120(7):1432–1439.
415. Zecca C, Meier D, Candrian U. De-escalation after natalizumab treatment with interferonbeta- 1b in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-month interim results of a pilot study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):193–194.
416. Zecca C, Riccitelli GC, Calabrese P, i in. Treatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de-escalating from natalizumab to interferon β . *BMC neurology*. 2014; 14:38.
417. Zecca C, Heldner MR, Kamm CP, i in. Natalizumab in spinal multiple sclerosis in a daily clinical setting. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015; 15(5):633–640.

418. Ziemssen T, Diaz-Lorente M, Abdelkader M. PANGAEA: Post-authorization Noninterventional German Safety Study of GilEnyA in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients: A 24-month interim analysis of a German five-year fingolimod registry study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(6):751.
419. Zivadinov R, Dwyer M, Hussein S. Voxel-wise magnetization transfer imaging study of effects of natalizumab and IFNbeta-1a in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(8):1125–1134.
420. Zivadinov R, Hojancki D, Bergsland N. A prospective, observational, single-blinded, longitudinal study of natalizumab effect on brain atrophy, lesion burden and disability progression in multiple sclerosis patients over five years. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):245.
421. Bajer-Kornek B, Ghezzi A, Karlsson G. Safety and effect of fingolimod on no evidence of disease activity (NEDA-4) in young adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19:S22.
422. Barroso B, Miquel M, Marasescu R, i in. Natalizumab is effective in controlling the inflammatory rebound after its discontinuation and failure of an alternative treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015; 4(4):380–382.
423. Butler M, Forte ML, Schwehr N, i in. Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis. 2015.;
424. CADTH. JC virus antibody testing for patients with MS: a review of the diagnostic accuracy and guidelines (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2013.;
425. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, i in. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2015.;
426. De Stefano N, Sprenger T, Pia S. Impact of fingolimod on achieving no evidence of disease activity and worsening (NEDA)-4 in previously treated patients with high disease activity. (P3.246). *Neurology*. 2015; 84(14.):
427. Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, i in. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2015; 31(9):1687–1691.
428. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J. Relapse outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of three phase 3 fingolimod trials. (P7.217). *Neurology*. 2015; 84(14.):
429. Fung W, Robertson NP. Natalizumab in MS: JC antibody index. *Journal of Neurology*. 2015; 262(2):492–494.
430. Ghezzi A, Karlsson G, Haering D. Safety and effect of fingolimod on no evidence of disease activity (NEDA-4) in young adult patients with relapsingremitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015; 22((Suppl. 1)):824.
431. Ghezzi A, Karlsson G, Haering D. Effect of fingolimod on no evidence of disease activity (NEDA-4) and safety in young adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. (P3.277). *Neurology*. 2015; 84(14.):
432. Giovannoni G, Belachew S, Dong Q. Natalizumab reduces total disability burden relative to placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis regardless of the occurrence of relapses or confirmed disability progression or improvement over 2 years in the AFFIRM study. (P7.244). *Neurology*. 2015; 84(14.):
433. Govindappa K, Sathish J, Park K, i in. Development of interferon beta-neutralising antibodies in multiple sclerosis—a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015.;
434. Hodel J, Outteryck O, Verclytte S, i in. Brain Magnetic Susceptibility Changes in Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2015.;
435. Izquierdo G, García-Agua Soler N, Rus M, i in. Effectiveness of glatiramer acetate compared to other multiple sclerosis therapies. *Brain and Behavior*. 2015; 5(6):e00337.
436. Junqueira M, Clark O, Wong S. Interferon-therapies for the treatment of multiple Sclerosis In Brazil: A systematic review with meta-analysis. *Value Health*. 2015; 18(3):A280.
437. Kolasa M, Hagman S, Verkkoniemi-Ahola A, i in. Anti-JC virus seroprevalence in a Finnish MS cohort. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015.;
438. Kuesters G, Plavina T, Lee S. Anti-JC virus (JCV) antibody index differentiates risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in natalizumab-treated multiple sclerosis (MS) patients with no prior immunosuppressant (IS) use: An updated analysis. (P4.031). *Neurology*. 2015; 84(14.):
439. Li D, Cascione M, Fang J. Early onset and predictive value of MRI measures among patients receiving interferon Beta-1a SC tiw for RRMS: Post hoc analyses of PRISMS-2 data. (P7.254). *Neurology*. 2015; 84(14.):
440. Magdolna S. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: data from the first five years of TOP (Tysabri Observational Program). *Ideggyogy Sz*. 2014; 67(5-6):211–212.
441. Montalban X, Comi G, Antel J, i in. Long-term results from a phase 2 extension study of fingolimod at high and approved dose in relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2015.;

442. Nair K, Foley J, Stephenson J. Physical aspects of quality of life (QoL) over 3 years in patients with multiple sclerosis (MS) initiating natalizumab treatment earlier versus later in the course of disease. (P3.276). *Neurology*. 2015; 84(14.):
443. Natalizumab (TYSABRI) and multiple sclerosis. With longer follow-up: even more toxic than suspected. *Prescrire Int*. 2015; 24(158):65–67.
444. Nicholas R, Hanna J. Natalizumab for relapsing-remitting ms in the UK top cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(10):A36.
445. Nicholas J, Derfuss T, Ontaneda D. Relapse outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod after previous treatment with injectable disease-modifying therapies. (P3.248). *Neurology*. 2015; 84(14.):
446. Oliveira EML de, Simm RF, Dasic G, i in. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience from two Brazilian MS centers. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2015; 73(9):736–740.
447. Rocca M, Preziosa P, Riccitelli G. The effects of natalizumab and fingolimod on clinical, neuropsychological and MRI measures in relapsing remitting multiple sclerosis: A one-year comparative study. *Eur J Neurol*. 2015; 22:28.
448. Tolley K, Hutchinson M, You X, i in. A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PloS One*. 2015; 10(6):e0127960.
449. 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.
450. Xu Z, Zhang F, Sun F, i in. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 4:CD011076.
451. Ziemssen T, Albrecht H, Klotz L. PANGAEA: The average German fingolimod patient. Demographics and baseline characteristics from a 5 year non-interventional study of RRMS patients treated with fingolimod. *Eur J Neurol*. 2015; 22:619.
452. Ziemssen T, Albrecht H, Klotz L. 36 months PANGAEA: A 5-year non-interventional study of safety, efficacy and pharmacoeconomics data for fingolimod patients in daily clinical practice. *Eur J Neurol*. 2015; 22:28.
453. Ziemssen T, Kern R, Cornelissen C. The PANGAEA study design - a prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in daily practice. *BMC neurology*. 2015; 15:93.

18. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed.....	11
Tabela 2.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	13
Tabela 3.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE.....	16
Tabela 4.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką stwardnienia rozsianego.....	18
Tabela 5.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania 20.05.2015 r.).....	19
Tabela 6.	Charakterystyka badania AFFIRM	20
Tabela 7.	Charakterystyka badania SENTINEL	21
Tabela 8.	Charakterystyka badania IFNB MS	23
Tabela 9.	Charakterystyka badania MSCRG	24
Tabela 10.	Charakterystyka badania PRISMS	25
Tabela 11.	Charakterystyka badania Bornstein 1987.....	27
Tabela 12.	Charakterystyka badania Johnson 1995	28
Tabela 13.	Charakterystyka badania BEYOND.....	30
Tabela 14.	Charakterystyka badania Calabrese 2012.....	31
Tabela 15.	Charakterystyka badania REGARD	32
Tabela 16.	Charakterystyka badania FREEDOMS.....	35
Tabela 17.	Charakterystyka badania FREEDOMS II.....	36
Tabela 18.	Charakterystyka badania TRANSFORMS.....	38
Tabela 19.	Charakterystyka badania Prosperini 2015.....	40
Tabela 20.	Charakterystyka badania TOP	41
Tabela 21.	Charakterystyka badania STRATA MS	42
Tabela 22.	Charakterystyka badania LONGTERMS	43
Tabela 23.	Charakterystyka badania GLANCE	46
Tabela 24.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną	48
Tabela 25.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutu SM	48
Tabela 26.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności.....	49
Tabela 27.	Analiza wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utrwalonej poprawy stopnia niesprawności wg EDSS.....	50
Tabela 28.	Analiza wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności wg EDSS	50
Tabela 29.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów progresji niesprawności.....	50
Tabela 30.	Wyniki analizy dla porównania NAT vs PLC w podgrupie pacjentów doświadczających nawrotu	51
Tabela 31.	Wyniki analizy dla porównania NAT vs PLC w podgrupie pacjentów doświadczających nawrotu w odniesieniu do prawdopodobieństwa całkowitej poprawy niesprawności wywołanej rzutem.....	52
Tabela 32.	Wyniki analizy dla porównania NAT vs PLC w podgrupie pacjentów doświadczających nawrotu w odniesieniu do średniej zmiany EDSS z przed rzutu SM w porównaniu z poziomem w trakcie rzutu.....	52
Tabela 33.	Analiza w podgrupach dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI po 2 latach	53
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia	54

Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia ^a	56
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zdarzeń kardiologicznych.....	57
Tabela 37.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutu SM.....	57
Tabela 38.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności.....	58
Tabela 39.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów progresji niesprawności.....	59
Tabela 40.	Analiza w podgrupach dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI po 2 latach.....	60
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia.....	61
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia ^a	62
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zdarzeń kardiologicznych.....	63
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe).....	64
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	64
Tabela 46.	Definicje utrwalonej progresji niepełnosprawności ocenianych w badaniach dotyczących porównania IFNB z PLC.....	65
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne).....	65
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane ciągłe).....	66
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach).....	66
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	67
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	67
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do jakości życia w podgrupie pacjentów o niskiej jakości życia (dane ciągłe).....	67
Tabela 53.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do utraty z badania.....	68
Tabela 54.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do śmiertelności.....	69
Tabela 55.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem.....	69
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs PLC do działań niepożądanych.....	69
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC odniesieniu do częstości rzutów choroby (dane ciągłe).....	72
Tabela 58.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	72
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach).....	73
Tabela 60.	Definicje utrwalonej progresji SM w badaniach Bornstein 1987 i Johnson 1995.....	73
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne).....	73
Tabela 62.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do zmiany wyniku EDSS (dane ciągłe).....	75
Tabela 63.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu przebiegu choroby wg EDSS ze względu na wyjściowy poziom EDSS (analiza w podgrupach).....	75
Tabela 64.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do utraty z badania.....	76
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GA vs PLC w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych.....	77

Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów SM (dane ciągłe).....	81
Tabela 67.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	82
Tabela 68.	Definicje utrwalonej progresji niesprawności w badaniach BEYOND i REGARD.....	83
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do progresji niesprawności wg EDSS (dane dychotomiczne).....	84
Tabela 70.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do progresji niesprawności wg EDSS (dane ciągłe).....	84
Tabela 71.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	85
Tabela 72.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	86
Tabela 73.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI (dane ciągłe).....	86
Tabela 74.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do utraty z badania (dane dychotomiczne).....	88
Tabela 75.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych (dane dychotomiczne).....	89
Tabela 76.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFNB vs GA w odniesieniu do szczegółowych działań niepożądanych (dane dychotomiczne).....	89
Tabela 77.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe).....	96
Tabela 78.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	96
Tabela 79.	Definicje podgrup wyodrębnionych post hoc na prośbę EMA.....	97
Tabela 80.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów w badaniu FREEDOMS.....	98
Tabela 81.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów w badaniu FREEDOMS II.....	99
Tabela 82.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do rzutu SM ^a w badaniu FREEDOMS.....	101
Tabela 83.	Definicje progresji lub poprawy niesprawności wg EDSS w badaniu FREEDOMS.....	102
Tabela 84.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane dychotomiczne).....	102
Tabela 85.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane dychotomiczne).....	102
Tabela 86.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby w badaniu FREEDOMS.....	102
Tabela 87.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do przebiegu choroby (dane ciągłe).....	103
Tabela 88.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utrwalonej przez 12 tyg. progresji (dane dychotomiczne) w badaniu FREEDOMS.....	104
Tabela 89.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności ^a w badaniu FREEDOMS.....	106
Tabela 90.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	106
Tabela 91.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	107
Tabela 92.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazie MRI (dane ciągłe).....	107
Tabela 93.	Analiza w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI.....	108
Tabela 94.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zmian w jakości życia w skali EQ-5D (dane ciągłe).....	109
Tabela 95.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do utraty z badania.....	109

Tabela 96.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do zgonów.....	109
Tabela 97.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	110
Tabela 98.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia raportowane przez $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednym z ramion po 24 mies.....	111
Tabela 99.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs PLC w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych i biochemicznych raportowanych po 24 mies.....	116
Tabela 100.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do wyników badań laboratoryjnych raportowanych w badaniu FREEDOMS (dane ciągłe).....	118
Tabela 101.	Definicja złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu TRANSFORMS (praca Khatrl 2012 i Montalban 2015).....	119
Tabela 102.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną (praca Khatrl 2012).....	119
Tabela 103.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną (praca Montalban 2015).....	119
Tabela 104.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu rzutów choroby (dane ciągłe).....	120
Tabela 105.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne).....	120
Tabela 106.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby (analiza w podgrupach).....	120
Tabela 107.	Wyniki analizy w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do ryzyka rzutu SM.....	121
Tabela 108.	Definicje progresji choroby wg EDSS raportowane w badaniu TRANSFORMS.....	121
Tabela 109.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do progresji niesprawności raportowane w badaniu TRANSFORMS.....	121
Tabela 110.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przebiegu choroby raportowane w badaniu TRANSFORMS.....	121
Tabela 111.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane dychotomiczne).....	122
Tabela 112.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	122
Tabela 113.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe).....	122
Tabela 114.	Analiza w podgrupach zdefiniowanych post hoc, uwzględniających wyjściową aktywność choroby, dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do liczby zmian demielinizacyjnych obserwowanych w obrazach MRI.....	123
Tabela 115.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne).....	123
Tabela 116.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do jakości życia (dane ciągłe).....	123
Tabela 117.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do utraty z badania.....	123
Tabela 118.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do zgonów.....	124
Tabela 119.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	124
Tabela 120.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia, raportowane przez $\geq 5\%$ pacjentów po 12 mies.....	125
Tabela 121.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FNG vs IFNB w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia	126
Tabela 122.	Wyniki testów laboratoryjnych raportowane w badaniu TRANSFORMS (dane dychotomiczne).....	127
Tabela 123.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do do wyników badań laboratoryjnych raportowanych w badaniu TRANSFORMS (dane ciągłe).....	127
Tabela 124.	Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych ciągłych (MD [95%CI]).....	162
Tabela 125.	Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych dychotomicznych (OR [95%CI]).....	162

Tabela 126. Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych dychotomicznych (OR [95%CI])	163
Tabela 127. Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych dychotomicznych (OR [95%CI])	163
Tabela 128. Wyniki analizy MTC dla punktów końcowych dychotomicznych (OR [95%CI])	164
Tabela 129. Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej Kurtzk'ego (EDSS)	172
Tabela 130. Pozostałe skale	172
Tabela 131. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	174
Tabela 132. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE	174
Tabela 133. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	175
Tabela 134. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych	175
Tabela 135. Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)	176
Tabela 136. Badania wykluczone z analizy klinicznej	177
Tabela 137. Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie aktualizacyjne.....	186