

Analiza Kliniczna

MAVENCLAD[®] (kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Wykonawca

[Redacted text]

Autorzy

[Redacted text]

Konflikt interesów

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 czerwca 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	30
1 Cel opracowania.....	31
2 Metodyka	31
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	31
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	31
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	32
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	35
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	37
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	37
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych.....	38
2.2 Ocena bezpieczeństwa	38
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	38
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych.....	38
2.5 Analiza statystyczna	39
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	41
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	53
5 Kładrybina w tabletkach <i>versus</i> placebo – badanie RCT CLARITY i CLARITY EXTENSION	57
5.1 Ocena populacji włączonej do badania – wiarygodność zewnętrzna	57
5.2 Opis metodyki włączonych badań.....	67
5.3 Charakterystyka włączonej populacji.....	75
5.3.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	75
5.3.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	77
5.4 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	84
5.5 Skuteczność kliniczna.....	86
5.5.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)	89
5.5.1.1 Pacjenci wolni od rzutów choroby	93
5.5.1.2 Czas do pierwszego rzutu choroby	95

5.5.1.3	Liczba rzutów choroby	96
5.5.2	Konieczność stosowania leczenia ratunkowego	96
5.5.3	Brak utrzymującej się 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS	98
5.5.3.1	Czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS.....	100
5.5.4	Brak utrzymującej się 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS	101
5.5.4.1	Czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS.....	103
5.5.5	Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA)	104
5.5.6	Aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI	110
5.5.6.1	Odsetek chorych bez zmian w obrazie MRI	115
5.5.7	Utrata objętości tkanki mózgowej (ocena atrofii mózgu)	118
5.5.8	Ocena jakości życia	119
5.5.9	Ocena zużycia zasobów	122
5.6	Ocena bezpieczeństwa	124
5.6.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	125
5.6.2	Zmiany parametrów laboratoryjnych	130
5.6.3	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze.....	134
5.6.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	135
5.6.5	Nowotwory i standaryzowany współczynnik zachorowalności (SIR)	142
5.6.6	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	143
5.6.7	Zgony.....	144
5.6.8	Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji HDA na podstawie publikacji <i>Giovannoni 2018</i>	145
5.6.9	Wyniki analizy bezpieczeństwa w fazie wydłużonej CLARITY EXTENSION	146
6	Kładrybina vs fingolimod, natalizumab oraz interferon beta-1a – badanie bez randomizacji Kalincik 2017	150
6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	150
6.2	Charakterystyka włączonej populacji	152
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	152
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	153
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	155
6.4	Skuteczność kliniczna.....	156
6.4.1	Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby	157
6.4.2	Ryzyko wystąpienia rzutu choroby w danym czasie	157

6.4.3	Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS	158
6.4.4	Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS	159
7	Porównanie pośrednie	160
7.1	Chorzy z dużą aktywnością choroby w analizowanych badaniach	162
7.2	Charakterystyka przeglądu systematycznego <i>Siddiqui 2017</i>	168
7.3	Zakres przeprowadzonych analiz	171
7.4	Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	174
7.5	Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	199
7.6	Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim	226
7.7	Wyniki porównania pośredniego – populacja z dużą aktywnością choroby (HDA)	237
7.7.1	Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)	238
7.7.2	3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji	241
7.7.3	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach	243
7.7.4	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji	246
7.7.5	Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach	248
7.8	Wyniki porównania pośredniego – podgrupa z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia (SOT) 250	
7.8.1	Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)	251
7.9	Wyniki porównania pośredniego – populacja z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES) 253	
7.9.1	Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)	253
7.9.2	3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach 256	
7.9.3	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach 259	
7.9.4	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) w całym okresie obserwacji	261
7.9.5	Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach	264
7.9.6	Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach	266

7.9.7	Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) po 24 miesiącach	270
7.10	Zestawienie wyników porównania pośredniego; populacja HDA	272
7.11	Zestawienie wyników porównania pośredniego; podgrupy SOT i RES.....	273
7.12	Wyniki porównania pośredniego – populacja ITT	273
7.12.1	Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate).....	274
7.12.2	3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach.....	280
7.12.3	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach.....	283
7.12.4	Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach.....	286
7.12.5	Zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach.....	290
7.12.6	Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach.....	293
7.12.7	Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach.....	294
7.12.8	Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) po 24 miesiącach...	296
7.12.9	AEs ogółem	298
7.12.1	SAEs.....	301
7.12.1.1	SAEs (z uwzględnieniem rzutów choroby).....	304
7.12.2	Zakażenia	307
7.12.3	Ciężkie zakażenia.....	310
7.12.4	Depresja	312
7.12.5	Zwiększona aktywność ALT	315
7.12.6	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	318
7.12.7	Zdarzenia sercowo-naczyniowe (CVS AEs)	320
7.12.8	Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4.....	322
7.12.9	Wycofanie z badania ogółem	324
7.12.10	Wycofanie z badania z powodu AEs	328
7.12.11	Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę	332
7.12.12	Zakończenie leczenia z powodu AEs	336
7.13	Zestawienie wyników porównania pośredniego; populacja ITT	340
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach na podstawie EPAR	342
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	361
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	363

11	Badania w toku.....	365
12	Wyniki	367
13	Dyskusja	390
14	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	397
15	Wnioski końcowe	400
16	Załączniki.....	402
16.1	Zestawienie wyników porównań pośrednich dla populacji ITT.....	402
16.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	405
16.2.1	Narzędzie „ <i>risk of bias</i> ”	405
16.2.2	Skala AMSTAR	406
16.2.3	Skala Jadad.....	409
16.2.4	Skala NICE	409
16.2.5	Rozszerzona skala niepełnosprawności/niewydolności ruchowej (EDSS), skala Kurtzkiego	410
16.2.6	Kwestionariusz EQ-5D	411
16.2.7	Kwestionariusz SF – 36.....	412
16.2.8	Skala MSQoL – 54.....	412
16.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	413
16.4	Publikacje wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 420	
16.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	429
16.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	429
16.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	432
16.8	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	435
17	Wkład autorów w opracowanie raportu	448
	Spis Tabel	449
	Spis Wykresów	457
	Piśmiennictwo.....	461

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALE	Alemtuzumab
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	Średnioroczny wskaźnik rzutów (z ang. <i>Annualized Relapse Rate</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>)
bd.	Brak danych
BID	Podanie leku dwa razy dziennie (z łac. <i>Bis In Die</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLA	Kladrybina
CrI	Przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i>)
CTCAE	Kryteria nazewnictwa i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CU	<i>Combined Unique</i> odnosi się do nowych zmian T1 Gd+ lub nowych i/lub powiększających się zmian w obrazowaniu T2-zależnym
CULs	<i>Combined Unique Lesions</i>
DGN	Dolna granica normy
DIC	<i>Deviance Information Criteria</i>
DMD	Leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Disease Modifying Drugs</i>)
DMF	Fumaran dimetylu
EBM	<i>Evidence based medicine</i>
EDSS	Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FIN	Fingolimod
Gd+	Obecność ognisk wzmacniających się w badaniu MRI po podaniu kontrastu gadolinowego
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HDA	Choroba o wysokiej aktywności (z ang. <i>High Disease Activity</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)

HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health related quality of life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTLV	Wirus ludzkiej białaczki z komórek T (z ang. <i>Human T-Lymphotropic Virus</i>)
IFN	Interferon
im.	Podanie domięśniowe (z ang. <i>Intramuscular</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
iv.	Podanie dożylne (z ang. <i>Intravenously</i>)
LCI	Dolna granica 95% przedziału ufności (z ang. <i>Lower 95% Confidence Interval</i>)
mc.	Masa ciała
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
SM	Stwardnienie rozsiane (z lac. <i>Sclerosis Multiplex</i>)
MSFC	Złożona skala oceny czynności/sprawności w stwardnieniu rozsianym (z ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MZ	Ministerstwo zdrowia
NAT	Natalizumab
ND	Nie dotyczy
NEDA	Brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (z ang. <i>No Evidence of Disease Activity</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
PBVC/y	Roczna procentowa zmiana objętości tkanek mózgu (z ang. <i>Annualized Percentage Brain Volume Change</i>)

PBVC/y	Roczna procentowa zmiana objętości mózgu (z ang. <i>Annualized Percentage Brain Volume Change</i>)
pc.	Powierzchnia ciała
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
po.	Podanie doustne (z ang. <i>Per Orale</i>)
PP	Analiza <i>per-protocol</i>
PROs	Wyniki zorientowane na pacjenta, oceniane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Related Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QD	Raz dziennie
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RES	Postać agresywna SM (z ang. <i>Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis</i>)
RMS	Rzutowa postać stwardnienia rozlanego (z ang. <i>Relapsing Multiple Sclerosis</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego (z ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
sc.	Podanie podskórne (z ang. <i>Subcutaneously</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SMPT	Rejestr powikłań i działań niepożądanych występujących w trakcie realizacji programu oraz kwalifikacji i monitorowania leczenia świadczeniobiorcy (pacjenta) w programie lekowym
SOT	Pacjenci z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brakiem odpowiedzi na leczenie DMD (z ang. <i>SubOptimal Therapy Multiple Sclerosis</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (z ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
UCI	Górna granica 95% przedziału ufności (z ang. <i>Upper 95% Confidence Interval</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

- **pegylowany interferon beta-1a** 125 µg co 2 tygodnie s.c. [**pegIFN B1a 125**]
- **alemtuzumab** 12 mg 1 × dziennie i.v., 2 kursy co 12 miesięcy [**ALE**]
- **natalizumab** 300 mg iv. co 4 tygodnie [**NAT**]
- **fingolimod** 0,5 mg 1 × dziennie p.o. [**FIN**]
- **teryflunomid** 14 mg 1 × dziennie p.o. [**TER**]
- **fumaran dimetylu** 240 mg 2 × dziennie [**DMF**]

Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*) –

- przeżycie całkowite,
- roczny wskaźnik rzutów (ARR),
- brak cech klinicznych i rezonansowych aktywności choroby (NEDA),
- pacjenci wolni od rzutów,
- czas do pierwszego rzutu,
- brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS (w okresie 3- i 6 miesięcy),
- aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI,
- wskaźniki rezonansowe aktywności choroby,
- utrata objętości tkanki mózgowej,
- konieczność leczenia ratunkowego,
- jakość życia (PROs),
- zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności,
- bezpieczeństwo

Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):

- **Kladrybina w tabletkach:** Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatycz-

ne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT;

- **Porównanie pośrednie:** Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego (alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, placebo), oceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych oraz dokumentacji EPAR dla MAVENCLAD®.

Wyniki

Do raportu włączono 5 przeglądów systematycznych (PS) dotyczących zastosowania kladrybiny w tabletkach (CLA 3,5 mg/kg mc.) u dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRMS): *Siddiqui 2017*, *Pakpoor 2015*, *Zintzaras 2012*, *Gold 2011* i *Muir 2011*, które potwierdziły trafność wyszukiwania zastosowanego w raporcie (brak dodatkowych badań spełniających kryteria selekcji w raporcie).

Ogółem w dwóch przeglądach (*Siddiqui 2017*, *Zintzaras 2012*) skupiono się na porównawczej ocenie leków modyfikujących przebieg choroby SM, przy czym w drugim z wymienionych przeglądów rezultaty przedstawiono w sposób ograniczony. Wyniki tych przeglądów były ogółem spójne z wynikami niniejszej analizy – stwierdzano wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, interferonów, octanu glatirameru oraz fumaranu dimetylu (w części ocenianych punktów końcowych) i podobną skuteczność w odniesieniu do alemtuzumabu, natalizumabu oraz fingolimodu.

W analizie wykonanej w przeglądzie *Pakpoor 2015* skupiono się na ocenie bezpieczeństwa: nie wykazano związku pomiędzy stosowaniem kladrybiny w tabletkach, a zwiększeniem ryzyka wystąpienia nowotworów. Przeciwnie, częstość występowania nowotworów u chorych leczonych kladrybiną była jedną z najniższych w porównaniu do ocenianych interwencji, w tym niższa niż dla natalizumabu i fingolimodu (różnica nieistotna statystycznie). Podano informację, że w badaniu *CLARITY* przypadki nowotworów wystąpiły w okresie do 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii, co sugeruje brak związku terapii kladrybiną w tabletkach z wystąpieniem

nowotworów. Bezpieczeństwo preparatu MAVENCLAD® w leczeniu SM poparte jest łącznie 12 latami doświadczeń klinicznych (badania *CLARITY*, *CLARITY EXTENSION*, *ONWARD*, *ORACLE*). Obecnie ciągle w toku jest badanie obserwacyjne *PREMIERE* (NCT01013350) mające na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa u pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych dla kladrybiny w tabletkach – obecnie okres obserwacji przekracza 8 lat, obejmując łącznie 8650 pacjentolat obserwacji (*EMA 2017*). Tak długi okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa jest rzadko spotykany przy nowo zarejestrowanych lekach (był to najdłuższy okres obserwacji w momencie rejestracji produktu, w porównaniu do pozostałych leków stosowanym w SM). Ogółem, doświadczenie kliniczne odnośnie stosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu SM obejmuje łącznie około 12 lat badań (*Merck 2018*).

Nie odnotowano przypadków PML (progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii) po zastosowaniu kladrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego i nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów układu krwiotwórczego. Nie stwierdzono związku kladrybiny w tabletkach z określonym rodzajem ani umiejscowieniem nowotworu. Nie stwierdzono przypadków białaczki, chłoniaka lub zaburzeń limfoproliferacyjnych.

Kladrybina vs placebo – badanie z randomizacją *CLARITY* i jego faza wydłużona *CLARITY EXTENSION*

Do analizy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *CLARITY (the Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally study)*, w którym w populacji z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia roz-

sianego (ITT) oceniano efektywność kliniczną kladrybiny w tabletkach w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg mc. w monoterapii u 433 pacjentów, w porównaniu do placebo (437 chorych). Wyniki opisano w 8 publikacjach: *Giovannoni 2010* (publikacja podstawowa), *Giovannoni 2011* (brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej), *Comi 2013* (szczegółowe wyniki obrazowania MRI), *Cook 2011* (bezpieczeństwo), *Rammohan 2012* (dodatkowa ocena w podgrupach), *Giovannoni 2018* (ocena w podgrupach wyróżnionych ze względu na dużą aktywność choroby), *Afolabi 2017* (jakość życia), *De Stefano 2018* (ocena utraty objętości tkanki mózgowej), *Ali 2012* (zużycie zasobów medycznych i obciążenia społeczne) oraz doniesieniu konferencyjnym *Cook 2016* (6-miesięczna potwierdzona progresja w EDSS). W analizie *post-hoc* wyróżniono podgrupę pacjentów z dużą aktywnością choroby (HDA), która stanowiła ok. 33% populacji. Dodatkowo wykorzystano ogólnodostępne materiały *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* prezentujące wyniki prac komisji rozpatrującej wniosek firmy Merck o refundację kladrybiny w tabletkach, gdzie podano dodatkowe wyniki dla chorych z dużą aktywnością choroby (populacja HDA oraz podgrupy RES i SOT), a także informacje uzupełniające opublikowane dane.

Pacjenci uczestniczący w badaniu *CLARITY*, po ukończeniu 96-tygodniowego okresu obserwacji (obejmującego dwa krótkie kursy aktywnego leczenia – maksymalnie 20 dni), podlegali włączeniu i powtórnej randomizacji w ramach badania *CLARITY EXTENSION* (kolejne 96 tyg. obserwacji), które przedstawia publikacja *Giovannoni 2017*, publikacja *Comi 2018* oraz doniesienie konferencyjne *Comi 2016*. Wyniki tego badania pozwoliły ocenić utrzymywanie się efektu terapeutycznego w kolejnych dwóch

latach obserwacji bez aktywnego leczenia w odniesieniu do pacjentów aktywnie leczonych w tym okresie (rozpoczynających terapię lub kontynuujących leczenie).

Skuteczność kliniczna

Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate) uległ istotnemu zmniejszeniu o 57,3% (względna redukcja) w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. w stosunku do grupy placebo: RR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,53), $p < 0,001$ – badanie *CLARITY*. Efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w okresie kolejnych dwóch lat obserwacji utrzymywał się na podobnym poziomie, co w przypadku pacjentów aktywnie leczonych – *CLARITY EXTENSION*.

Wśród pacjentów z dużą aktywnością choroby (HDA) efekt był silniejszy, względna redukcja wyniosła około 65%, a wynik był znamieny statystycznie: RR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,48), $p < 0,0001$. Efekt terapeutyczny utrzymywał się w okresie 2 lat fazy wydłużonej. Podobnie, silniejszy efekt odnotowano w podgrupie RES – względne zmniejszenie o 61,6%, $p < 0,0001$, co potwierdzono także w innych, różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności choroby (*Rammohan 2012*).

Po 96 tygodniach badania istotnie więcej chorych w grupie kladrybiny w tabletkach niż w placebo (ITT) było **wolnych od rzutów choroby** (RF, z ang. *Relapse Free*): 79,7% vs 60,9%, RB = 1,31 (95% CI: 1,20; 1,43), NNT = 6 (95% CI: 5; 8), $p < 0,0001$. Natomiast w populacji HDA korzyść kliniczna była jeszcze większa: 72,1% vs 46,3%, RB = 1,56 (95% CI: 1,27; 1,91), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$. Korzystny efekt leczenia kladrybiną utrzymywał się w fazie wydłużonej, bez aktywnego leczenia.

Odnotowano znaczne wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszego rzutu choroby w przypadku zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT); **ryzyko wystąpienia rzutu choroby** w danym okresie było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,58), $p < 0,001$. Efekt ten był wyraźniejszy w populacji HDA, gdzie terapia kladrybiną znamienne zmniejszała **ryzyko rzutu choroby** w danym czasie o około 60%: HR = 0,40 (95% CI: 0,26; 0,61), $p < 0,0001$.

Odsetek chorych wymagających **leczenia r-tunkowego** (z powodu wielu rzutów lub utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS) był istotnie mniejszy w przypadku zastosowania kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do placebo (ITT): 2,5% vs 6,2%, RR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82), NNT = 28 (95% CI: 16; 107), $p = 0,0114$. Wyniki te potwierdzono w populacji HDA: 0,7% vs 9,4%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,57), NNT = 12 (95% CI: 8; 27), $p = 0,0122$.

Brak 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): 85,7% vs 79,4%, RB = 1,08 (95% CI: 1,01; 1,15), $p = 0,0151$, NNT = 16 (95% CI: 9; 80). Ryzyko wystąpienia **3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było mniejsze o 33% po zastosowaniu kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,93), $p = 0,02$. Podobnie, **brak 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): 91,0% vs 84,2%, RB = 1,08 (95% CI: 1,03;

1,14), $p = 0,0025$, NNT = 15 (95% CI: 9; 42). Ryzyko wystąpienia **6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): HR = 0,53 (95% CI: 0,36; 0,79), $p = 0,0016$.

W populacji HDA wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. **Brak 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: 91,4% vs 73,8%, RB = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,38), $p = 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 4; 11). Ryzyko wystąpienia **3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było istotnie mniejsze po zastosowaniu kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,54), $p = 0,0001$. Natomiast **brak 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: 95,7% vs 79,2%, RB = 1,21 (95% CI: 1,11; 1,32), $p < 0,0001$, NNT = 7 (95% CI: 5; 11). Ryzyko wystąpienia **6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,18 (95% CI: 0,07; 0,43), $p = 0,0001$.

Efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach obserwacji fazy wydłużonej utrzymywał się w populacji ITT i HDA zarówno w ocenie 3- jak i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności.

Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA, *no evidence of disease*)

activity) jest złożonym punktem końcowym obejmującym wszystkie cele terapeutyczne leczenia RRMS, czyli brak rzutów choroby, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności (3-miesięcznej lub dodatkowo 6-miesięcznej – NEDA-6) oraz brak aktywnych zmian w MRI. Prawdopodobieństwo **NEDA** w okresie 96 tygodni było istotnie statystycznie większe w grupie kladrybiny w tabletkach niż w placebo (populacja *ITT*): 40,1% vs 12,6%, $RB = 3,19$ (95% CI: 2,43; 4,19), $p < 0,0001$, $NNT = 4$ (95% CI: 4; 5). Wyniki potwierdzono w populacji *per protocol*: $RB = 2,80$ (95% CI: 2,16; 3,62); $NNT = 4$ (95% CI: 3; 5); $p < 0,0001$ oraz dla **NEDA-6** (*per protocol*): $RB = 2,70$ (95% CI: 2,10; 3,46); $NNT = 4$ (95% CI: 3; 5); $p < 0,0001$, a także w szerokiej analizie wrażliwości oceniając różne podgrupy.

W populacji HDA efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach był silniej wyrażony, prawdopodobieństwo braku aktywności klinicznej i rezonansowej choroby - osiągnięcia NEDA było 6,5 razy większe niż w kontroli: 43,7% vs 6,9%, $RB = 6,49$ (95% CI: 3,47; 12,16), $p < 0,0001$, $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4) (OR podany przez autorów publikacji *Giovannoni 2018* wyniósł 4,46 [95% CI: 3,18; 6,26]); podobnie wyższą skuteczność zaobserwowano w podgrupie **RES**: $RB = 4,44$ (95% CI: 2,44; 8,06) $NNT = 3$ (95% CI: 3; 5); $p < 0,0001$.

Prawdopodobieństwo utrzymywania statusu NEDA w okresie 96 tygodni było ponad dwukrotnie większe w grupie kladrybiny w tabletkach, niż w grupie placebo, zarówno w populacji ogólnej: $HR = 2,21$ (95% CI: 1,88; 2,61), jak i **w populacji HDA**: $HR = 2,86$ (95% CI: 2,14; 3,81). W obu przypadkach obserwowane wyniki były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach obserwacji, w fazie

wydłużonej utrzymywał się w populacji *ITT* i HDA, bez aktywnego leczenia kladrybiną w tabletkach.

Ocena aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI wykazała znaczne zmniejszenie liczby zmian w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii (*ITT*):

- zmiany T1 Gd+, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 85,7%, $p < 0,001$, $MD = -0,78$ (95% CI: -0,92; -0,65);
- aktywne zmiany T2, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 73,4%, $p < 0,001$, $MD = -1,05$ (95% CI: -1,22; -0,87);
- łącznie, niepowtarzalne nowe zmiany T1 Gd+ i/lub nowe T2, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 74,4%; $p < 0,001$, $MD = -1,28$ (95% CI: -1,49; -1,08).

Odsetek chorych wolnych od aktywnych zmian w obrazie MRI był istotnie większy w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii (*ITT*):

- chorzy bez zmian T1 Gd+: 86,8% vs 48,3%, $RB = 1,80$ (95% CI: 1,62; 2,00), $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$;
- chorzy bez aktywnych zmian T2: 61,7% vs 28,4%, $RB = 2,17$ (95% CI: 1,84; 2,57), $NNT = 4$ (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$;
- chorzy bez łącznie niepowtarzalnych nowych zmian T1 Gd+ i/lub nowych T2: 59,6% vs 26,1%, $RB = 2,28$ (95% CI: 1,92; 2,72), $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$.

Ocena aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI wykazała znamienne zmniejszenie liczby zmian (liczbowo większe niż w populacji ogólnej) we wszystkich parametrach w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z wyróżnionych podgrup świadczących o **dużej aktywności choroby**.

W populacji HDA **odsetek chorych wolnych od aktywnych zmian w obrazie MRI** był istotnie większy w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii, a parametry względne wskazywały na wyższą skuteczność niż w populacji ogólnej:

- chorzy bez zmian T1 Gd+: 84,6% vs 38,2%, RB = 2,22 (95% CI: 1,76; 2,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$;
- chorzy bez aktywnych zmian T2: 62,3% vs 26,0%, RB = 2,40 (95% CI: 1,75; 3,30), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$;
- chorzy bez zmian łącznie niepowtarzalnych nowych zmian T1 Gd+ i/lub nowych T2: 61,5% vs 23,7%, RB = 2,60 (95% CI: 1,86; 3,64), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$.

W grupie otrzymującej kładrybinę w dawce 3,5 mg/kg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą procentową **redukcję objętości mózgu** niż u chorych z grupy placebo (ITT): -0,77% (SD: 0,94%) vs -0,95% (SD: 1,06%), $p = 0,02$.

Wyniki oceny **jakości życia** w badaniu CLARITY (ITT) wstępnie opisano w materiałach NICE przez zespół ERGR (ang. *Evidence Review Group Report*), gdzie podano, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku MSQoL-54 (w żadnej z jego domen), odnotowano jednak statystycznie **istotną poprawę** w zakresie kwestionariusza **EQ-5D VAS**

($p = 0,001$) oraz **EQ-5D-3L** ($p < 0,001$). Dalsze dane odnośnie jakości życia przedstawiono w publikacji *Afolabi 2017*. Analiza wykonana w ramach publikacji była niezależną oceną jakości życia z badania CLARITY – autorzy zwrócili się do EMA o udostępnienie wyników tego badania w ramach publicznego dostępu do informacji i uzyskane surowe wyniki dotyczące jakości życia zostały następnie opracowane statystycznie w ramach publikacji.

U pacjentów otrzymujących kładrybinę po 96 tygodniach odnotowano poprawę jakości życia według wskaźnika **EQ-5D Index**, podczas gdy w grupie placebo obserwowano pogorszenie: 0,01 (SD: 0,25) vs -0,05 (SD: 0,33) punktów. Różnice te były istotne statystycznie, MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09), $p = 0,0069$. Zaznaczyć należy, że istotne różnice odnotowano już w 24 tygodniu badania i pozostawały istotne w każdym kolejnym punkcie oceny.

W obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EQ-5D odnotowano poprawę jakości życia wśród chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, podczas gdy w grupie placebo zmian nie było lub następowało pogorszenie. Różnice istotne statystycznie stwierdzono w domenie oceniającej zdolność pacjenta do poruszania się ($p = 0,0023$), zdolność do samoopieki ($p = 0,0016$) oraz w domenie oceniającej niepokój lub przygnębienie ($p = 0,0095$).

Odsetek chorych, którzy uzyskali **klinicznie istotną poprawę jakości życia** (wzrost EQ-5D Index $\geq 0,08$ punktu) był liczbowo wyższy u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, w porównaniu do placebo (19,4% vs 14,6%), ale różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: RR = 1,32 (95% CI: 0,98; 1,78), $p = 0,0634$.

Ocena średnich różnic zmian punktacji po 96 tygodniach obserwacji także wskazywała na znamienne większą poprawę jakości życia u chorych leczonych kladrybiną w tabletkach w porównaniu do placebo w przypadku kwestionariusza **EQ-5D**: MD = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,11), $p = 0,0001$ oraz **EQ-5D VAS**, MD = 5,60 (95% CI: 2,44; 8,76), $p = 0,0005$. W obrębie kwestionariusza **MSQL-54** wyniki liczbowe przemawiały na korzyść kladrybiny w tabletkach, ale nie osiągnęły znamiennej statystycznej, co mogło wynikać z dużo mniejszej liczby chorych, którzy wypełnili ten kwestionariusz (65 pacjentów w każdej z grup).

W ocenie zużycia zasobów z perspektywy medycznej odnotowano niższe wartości w grupie leczonych kladrybiną w tabletkach i dla większości parametrów wykazano znamienne różnice na korzyść kladrybiny. Średnia liczba dni hospitalizacji była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CLA 3,5 mg/kg vs PBO o 3,19 dni, $p < 0,01$ (ITT). Również średnia liczba wizyt na SOR, u lekarza (ogólnego lub specjalisty) oraz wizyt domowych była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących CLA 3,5 mg/kg vs PBO: - 0,68, $p \leq 0,01$ (ITT).

Redukcja średniej liczby dni hospitalizacji w każdej z wyróżnionych podgrup chorych zbliżonych do definicji dużej aktywności choroby była istotnie statystycznie większa u chorych otrzymujących kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo. Ogólnie, wśród chorych z dużą aktywnością choroby wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do populacji ogólnej. W podgrupie RES redukcja dni hospitalizacji wyniosła - 8,23 ($p < 0,01$) dni.

Ocena zużycia zasobów z perspektywy społecznej także wykazywała mniejsze wartości po stronie kladrybiny w tabletkach (ITT). Analiza

średniej liczby dni pracy opuszczonych przez chorego wskazała na istotne statystycznie ich zmniejszenie w grupie CLA 3,5 mg/kg wobec PBO, $p < 0,01$. Podobnie, oszacowana przez chorych produktywność wskazała na istotną korzyść ze stosowania kladrybiny w tabletkach.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę ocenianego leku oraz dla których dostępna była ocena bezpieczeństwa w okresie obserwacji.

Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) raportowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach niż w placebo: 80,7% vs 73,3%, RR = 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), $p = 0,0103$, NNH = 14 (95% CI: 8; 57).

W grupie CLA 3,5 mg/kg mc. w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących AEs:

- ból głowy: RR = 1,40 (95% CI: 1,08; 1,83), NNH = 15 (95% CI: 9; 65), $p = 0,0124$;
- limfopenia: RR = 11,76 (95% CI: 5,78; 23,91), NNH = 6 (95% CI: 5; 7), $p < 0,0001$;
- leukopenia: RR = 8,09 (95% CI: 2,46; 26,68), NNH = 21 (95% CI: 14; 39), $p = 0,0006$;
- zmniejszenie liczby limfocytów: 27,31 (95% CI: 1,63; 458,01), NNH = 34 (95% CI: 22; 75), $p = 0,0215$;
- łysienie: RR = 3,03 (95% CI: 1,11; 8,28), NNH = 43 (95% CI: 24; 298), $p = 0,0301$;

- alergiczne zapalenie skóry: RR = 4,05 (95% CI: 1,15; 14,24), NNH = 48 (95% CI: 27; 278), p = 0,0294;
- zakażenie pochwy: RR = 8,09 (95% CI: 1,02; 64,43), NNH = 62 (95% CI: 34; 362), p = 0,0482.

Zmiany wyników parametrów laboratoryjnych

były charakterystyczne dla mechanizmu działania leku, natomiast biorąc pod uwagę selektywny mechanizm działania kladrybiny w tabletkach i brak wywoływania ciągłej immunosupresji (charakterystycznej dla innych leków immunosupresyjnych), nie przekładało się to na znamienne zwiększenie częstości zakażeń i wzrost ryzyka nowotworów. Ryzyko wystąpienia **redukcji liczby neutrofilii 1 i 2 stopnia** było znamienne wyższe w grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo, RR = 1,55 (95% CI: 1,03; 2,33), NNH = 24 (95% CI: 13; 340), p = 0,0375 i RR = 2,14 (95% CI: 1,24; 3,68), NNH = 22 (95% CI: 13; 71), p = 0,0063. Redukcja o nasileniu stopnia 3 lub 4 odnotowana u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach (mniej niż 3% pacjentów).

W grupie kladrybiny w tabletkach **obniżenie liczby limfocytów** raportowano istotnie częściej niż w grupie placebo. Różnice istotne statystycznie stwierdzono dla:

- redukcji stopnia 1: 26,3% vs 11,7%, RR = 2,24 (95% CI: 1,66; 3,03), NNH = 7 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001,
- redukcji stopnia 2: 37,7% vs 4,6%, RR = 8,19 (95% CI: 5,25; 12,79), NNH = 4 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001,
- redukcji stopnia 3: 24,9% vs 0,5%, 54,12 (95% CI: 13,45; 217,82), NNH = 5 (95% CI: 4; 5), p < 0,0001.

Limfopenię o nasileniu stopnia 4 odnotowano tylko w grupie kladrybiny w tabletkach u 3

chorych (0,7%); różnica wobec placebo nieistotna statystycznie (limfopenia jest charakterystycznym AEs dla kladrybiny wynikającym z mechanizmu jej działania, jednak większość przypadków ma charakter łagodny lub umiarkowany, o czym pośrednio świadczy ten wynik).

W przypadku **płytek krwi, zmniejszenie ich liczby o nasileniu stopnia 1** raportowano u 10,2% vs 3,7% chorych (CLA vs PBO), różnica była istotna statystycznie: RR = 2,78 (95% CI: 1,59; 4,85), NNH = 16 (95% CI: 11; 32), p = 0,0003. Redukcja stopnia 2 lub 3 wystąpiła u pojedynczych pacjentów, a redukcji o nasileniu stopnia 4 nie stwierdzono w ogóle. Redukcja liczby leukocytów o nasileniu stopnia 3 lub 4 odnotowana u pojedynczych pacjentów; brak istotnych różnic między grupami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych z **obniżonym stężeniem hemoglobiny** u pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach względem otrzymujących placebo.

W przypadku zmiany wyników pozostałych parametrów laboratoryjnych (fosfataza alkaliczna, ALT, AST, bilirubina, kreatynina) o nasileniu stopnia 3 lub 4 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zakażenia odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (powyżej 40%). Ryzyko ich wystąpienia nie różniło się znamienne w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. wobec placebo. Najczęstszym w grupie kladrybiny w tabletkach było zakażenie **półpaścem**, 8 chorych (1,9%) w porównaniu do 0,0% w placebo. Pierwotne zarażenie ospą wietrzną wystąpiło u 0,2% chorych, po 1 przypadku w obu grupach. Łagodne zakażenia raportowano u ponad 30%, umiarkowane u ponad 20%, a ciężkie u mniej niż 1% chorych.

Ciężkie (serious) AEs (SAEs) stwierdzono u 36 (8,4%) chorych w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. i 28 (6,4%) chorych z placebo; nie wykazano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia SAEs pomiędzy grupami.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania **nowotworów łagodnych i nowotworów złośliwych**. W grupie CLA 3,5 mg/kg mc. stwierdzono 5 przypadków łagodnego mięśniaka gładkokomórkowego macicy (1,2% chorych) i 1 w grupie placebo (0,2% chorych). Nowotwory złośliwe odnotowano u 3 chorych tylko w grupie kladrybiny w tabletkach (pojedyncze przypadki odpowiednio czerniaka, rak trzustki, oraz raka jajnika).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w **ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs (treatment discontinuation)** pomiędzy CLA 3,5 mg/kg mc. i placebo, 3,5% vs 2,1%, ani w **ryzyku wycofania z badania z powodu AEs (study withdrawal)**, 1,2% vs 1,1%. W badaniu CLARITY wystąpiły łącznie 4 **zgony**, po 2 w obu grupach.

Ocena bezpieczeństwa w fazie wydłużonej, CLARITY EXTENSION była porównywalna z wynikami uzyskanymi w badaniu CLARITY. Zdarzenia niepożądane raportowano u około 80% chorych w każdej z grup, a większość z nich była łagodna lub umiarkowana.

Kladrybina vs natalizumab i fingolimod – badanie bez randomizacji

Odnaleziono jedno wielośrodkowe, obserwacyjne badanie kohortowe bez randomizacji – próbę *Kalincik 2017*, w którym porównano kladrybinę z fingolimodem oraz natalizumabem w obrębie dopasowanych par rekordów (ang. *propensity-score-matched analysis*),

uwzględniając 37 rekordów dotyczących chorych leczonych kladrybiną w tabletkach, 1892 dla fingolimodu, 1410 dla natalizumabu oraz 1940 dla interferonu beta-1a (w dawce 44 µg), stosujących leczenie w okresie 1 roku. W badaniu uwzględniono głównie pacjentów z RRMS, ale objęło ono również 11-25% chorych na SPMS (w zależności od grupy), ponadto nie można było wyróżnić wyników dla populacji HDA, co stanowi ograniczenie wnioskowania. Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że ocenę wykonano po roku od podania leku, a więc w momencie gdy pacjenci nie otrzymali jeszcze drugiej dawki kladrybiny – w związku z czym wyniki analizy należy traktować jako konserwatywne, gdyż chorzy nie otrzymali pełnej zalecanej dawki leku.

Pomimo zastosowania niepełnej dawki kladrybiny, nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku **chorych wolnych od rzutów** zarówno w porównaniu z fingolimodem (79% vs 79%), jak i w porównaniu z natalizumabem (80% vs 81%). Odnotowano natomiast istotnie wyższe prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutu choroby w porównaniu z interferonem beta-1a: RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,50), p = 0,0340, NNT = 7 (95% CI: 4; 271). Analiza hazardu wystąpienia progresji w czasie pierwszego roku po otrzymaniu pierwszej dawki leku wykazała znamienne różnice względem natalizumabu, świadczące o większym ryzyku progresji u chorych otrzymujących kladrybinę: HR = 1,80 (95% CI: 1,08; 2,97), należy jednak pamiętać, że chorzy nie otrzymali drugiej dawki kladrybiny w momencie przeprowadzania oceny. Wykazano również istotny, korzystny efekt kladrybiny w porównaniu do interferonu beta-1a: HR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,95), p = 0,05.

Nie stwierdzono również znamienych różnic między kladrybiną, a fingolimodem oraz inter-

feronem w **ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności**: HR = 1,80 (05% CI: 0,91; 3,70); p = 0,089 oraz : HR = 0,61 (95% CI: 0,20; 1,82), p = 0,37, natomiast porównanie z natalizumabem wskazywało na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia tych dwóch zdarzeń w przypadku kładrybiny w tabletkach, HR = 2,50 (95% CI: 1,20; 5,60); p = 0,021 – należy mieć jednak na uwadze, że jest to konserwatywna analiza, w której chorzy otrzymali dopiero jedną z dwóch przewidzianych dawek kładrybiny.

Niemniej, kładrybina istotnie, około czterokrotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania **poprawy wyniku EDSS** – zarówno w przypadku porównania z fingolimodem: HR = 3,90 (95% CI: 1,60; 9,60), p = 0,0025, jak i w porównaniu kładrybiny w tabletkach z natalizumabem: HR = 4,00 (95% CI: 1,80; 9,20), p = 0,00099 oraz interferonem beta-1a w dawce 44 µg: HR = 15 (95% CI: 3,6; 59), p = 0,00017.

Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie kładrybiny w tabletkach stosowanej w leczeniu chorych na RRMS z komparatorami uwzględnionymi w niniejszym raporcie – alemtuzumabem, natalizumabem, fingolimodem, teryflunomidem, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru oraz interferonami (beta-1a, beta-1b oraz pegylowanym beta-1a) przeprowadzono z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje. Wspólny komparator łączący badania w sieci stanowiło placebo, które stanowiło bezpośredni komparator dla kładrybiny w tabletkach w odnalezionym badaniu RCT (*CLARITY*). Obliczenia wykonano metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *Network Meta-*

Analysis), która pozwala w ramach jednego modelu porównywać różne interwencje, uwzględniając zarówno bezpośrednie jak i pośrednie relacje między nimi. Analizę wykonano przez adaptację i aktualizację szerszej NMA przeprowadzonej przez Podmiot Odpowiedzialny na potrzeby wniosku do NICE, skąd pochodziły też dane wejściowe do modelu, której częściowe wyniki zostały następnie opublikowane w ramach przeglądu systematycznego *Siddiqui 2017*.

Ocena w ramach porównania pośredniego efektywności klinicznej kładrybiny w tabletkach była możliwa w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA), oraz w szczegółowo zdefiniowanych podgrupach RES i SOT, wskazanych w ocenie NICE i zbliżonych do definicji w programie lekowym. Przedstawiono również wyniki w populacji ogólnej RRMS (ITT), w której możliwa była także ocena bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego (z uwagi na brak odpowiednich danych, porównania pośredniego dla bezpieczeństwa nie wykonano dla populacji z dużą aktywnością choroby i podgrup RES i SOT).

Duża aktywność choroby – HDA



Kładrybina w porównaniu do natalizumabu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR i ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach.

Kladrybina w porównaniu do fingolimodu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy.

Kladrybina w porównaniu do alemtuzumabu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR i ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, a także w całym okresie obserwacji;

Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:

- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,601 (95% CrI: 0,360; 0,999)

Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:

- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,620 (95% CrI: 0,385; 0,996)

- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach obserwacji: HR = 0,43 (95% CrI: 0,20; 0,94)
- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji (brak istotnych statystycznie różnic)

Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:

- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,46 (95% CrI: 0,27; 0,78)
- podobnym ryzykiem wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji

Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a charakteryzuje się:

- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,46 (95% CrI: 0,26; 0,84) oraz HR = 0,46 (95% CrI: 0,29; 0,74), odpowiednio dla leku w dawce 30 i 44 µg;
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach leczenia i w całym okresie obserwacji (ocena dla dawki 44 µg): HR = 0,32 (95% CrI: 0,12; 0,88) w obu przypadkach;

Szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby – RES



Kladrybina w porównaniu do natalizumabu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach i w całym okresie obserwacji, ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach i w całym okresie obserwacji, odsetku chorych wolnych od rzutów (RF) w okresie 12 miesięcy oraz prawdopodobieństwie braku klinicznej i rezonansowej aktywności choroby (NEDA);
- istotnie mniejszym odsetkiem chorych wolnych od rzutów po 24 miesiącach: OR = 0,32 (95% CrI: 0,11; 0,95).

Kladrybina w porównaniu do fingolimodu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 12 i 24 miesięcy.

Kladrybina w porównaniu do alemtuzumabu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) w całym okresie obserwacji, ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach i w całym okresie obserwacji;
- istotnie mniejszą szansą pozostania wolnym od rzutu choroby po 12 miesiącach leczenia: OR = 0,37 (95% CrI: 0,22; 0,61)

Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:

- znikomym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,38 (95% CrI: 0,19; 0,78)
- porównywalną skutecznością w ocenie ryzyka 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz szansy pozostania wolnym od rzutu choroby po 12 miesiącach terapii

Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii (brak istotnych statystycznie różnic)

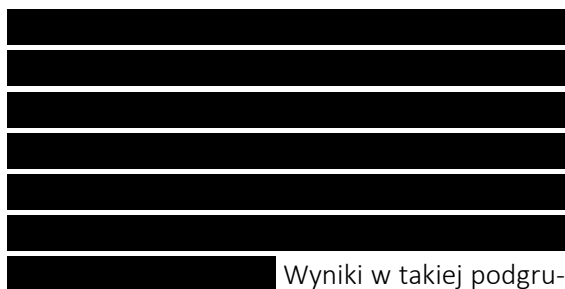
Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii (brak istotnych statystycznie różnic)

Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a, beta-1b oraz pegylowanego interferonu beta-1a charakteryzuje się:

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii;
- podobnym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku (porównanie z interferonami beta-1a);
- podobnym ryzykiem wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach oraz w całym okresie obserwacji (ocena dla interferonu beta-1a w dawce 44 µg)

Brak odpowiedzi na leczenie – SOT



Wyniki w takiej podgrupie dostępne były dla 4 badań: *CLARITY*, *FREEDOMS*, *TRANSFORMS* i *CARE-MS II*, tylko dla oceny rocznego wskaźnika rzutów (ARR).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kladrybiną a fingolimodem, alemtuzumabem, oraz interferonem beta-1a w rocznym wskaźniku rzutów ARR.

Populacja ITT

Populacja ITT definiowana była na wejściu do włączonych badań klinicznych jako obecność ≥ 1 rzutu w poprzednim roku lub ≥ 2 rzutów w poprzednich 2 latach. Dane w populacji ITT pozwoliły na ocenę zarówno skuteczności klinicznej, jak również bezpieczeństwa.

Kladrybina w porównaniu do natalizumabu charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach, ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz prawdopodobieństwie braku klinicznej i rezonansowej aktywności choroby (NEDA);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia AEs ogółem, SAEs, zakażeń (w tym ciężkich), a także depresji;
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do fingolimodu charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach, ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz jakości życia w skali EQ-5D i EQ-5D VAS w okresie 24 miesięcy;
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w AEs ogółem, SA-

Es i zakażeń, a także depresji i zdarzeń sercowo-naczyniowych;

- istotnym zmniejszeniem szansy pojawienia się zwiększonej aktywności ALT: OR = 0,15 (95% CrI: 0,03; 0,69)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do alemtuzumabu charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach, ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy;
- istotnie mniejszą szansą pozostania wolnym od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy: OR = 0,50 (95% CrI: 0,32; 0,79);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w AEs ogółem, SAEs i zakażeń, a także depresji;
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, w ry-

zyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach;

- zmiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,62 (95% CrI: 0,48; 0,80)
- zmiennie wyższą szansą pozostania wolnym od rzutu choroby po 24 miesiącach terapii: OR = 1,71 (95% CrI: 1,19; 2,44);
- zmiennie wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 2,00 (95% CrI: 1,21; 3,32);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, ciężkich zakażeń, zwiększonej aktywności ALT
- zmiennie większą szansą wystąpienia zakażeń, OR = 1,51 (95% CrI: 1,05; 2,18)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz

wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D;

- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 2,73 (95% CrI: 1,79; 4,20);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, zakażeń, depresji, zwiększonej aktywności ALT
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D;
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,63 (95% CrI: 0,49; 0,79)
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 3,41 (95% CrI: 2,19; 5,31);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, depresji, zwiększonej aktywności ALT, w częstości występowania zdarzeń niepożądanych

związanych z leczeniem, oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych;

- istotnie większą szansą wystąpienia zakażeń, OR = 1,44 (95% CrI: 1,01; 2,04)
- znamienne mniejszą szansą pojawienia się AEs w stopniu 3. lub 4.: OR = 0,13 (95% CrI: 0,01; 0,99)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a, beta-1b oraz pegylowanego interferonu beta-1a charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy (dla interferonu beta-1a w dawce 44 µg oraz interferonu beta-1b);
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR od 0,52 do 0,64 w zależności od rodzaju interferonu;
- znamienne większą szansą pojawienia się rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy leczenia w porównaniu do interferonu beta-1a w dawce 30 µg: OR = 2,02 (95% CrI: 1,40; 2,93);
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA w porównaniu do pegylowanego interferonu beta-1a: OR = 1,62 (95% CrI: 1,02; 2,58);

- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, zakażeń (w porównaniu z interferonem beta-1b), ciężkich zakażeń (w porównaniu z interferonami beta-1a) depresji, zwiększonej aktywności ALT, w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (interferon beta-1a 30 µg oraz pegylowany interferon beta-1a), zdarzeń sercowo-naczyniowych (interferon beta-1a 30 µg), zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia (porównanie z pegylowanym interferonem beta-1a)
- istotnie większą szansą wystąpienia zakażeń: OR = 1,76 (95% CrI: 1,09; 2,84) w porównaniu z interferonem beta-1a w dawce 30 µg oraz OR = 2,06 (95% CrI: 1,08; 3,78) w porównaniu z interferonem beta-1a w dawce 44 µg;
- znamienne niższą szansą wystąpienia zwiększonej aktywności ALT: OR od 0,08 do 0,16 w zależności od rodzaju interferonu;
- znamienne niższą szansą wycofania z badania ogółem w porównaniu do interferonów beta-1a oraz pegylowanego interferonu beta-1a, OR w zakresie od 0,33 do 0,48;
- podobną szansą wycofania z badania z powodu AEs;
- istotnie mniejszą szansą zakończenia leczenia ogółem w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg, OR = 0,32 (95% CrI: 0,11; 0,81);
- podobną szansą zakończenia leczenia z powodu AEs;

Wnioski

Kladrybina w tabletkach wywiera długotrwały efekt immunomodulujący poprzez selektywny wpływ na odporność nabytą poprzez redukcję limfocytów B (CD19+) i T (CD4+ i CD8+), co doprowadza do następującej selektywnej rekonstrukcji populacji tych komórek umożliwiając równocześnie uniknięcie ciągłej immunosupresji, co odróżnia powyższą terapię od obecnie stosowanych metod leczniczych. Dodatkowo, ma działanie oszczędzające dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania MAVENCLAD® wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. *Selective Immune Reconstitution Therapy*, tj. terapia selektywnej rekonstrukcji immunologicznej. Częsteczki kladrybiny w tabletkach mają również zdolność do penetracji przez barierę krew-mózg docierając dzięki temu do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Jej dodatkową korzyścią w stosunku do większości innych leków modyfikujących przebieg choroby jest stosowanie doustne, w postaci dwóch krótkich cykli w okresie 2 pierwszych lat – maksymalnie 20 dni terapii oraz brak konieczności leczenia w okresie dwóch kolejnych lat obserwacji. W dużej, wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wśród pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wykazano istotnie wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo w zmniejszeniu rocznego wskaźnika rzutów, wystąpienia utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS, liczby zmian aktywnych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego. Łącznie przekładało się to na znamienne zwiększenie

prawdopodobieństwa braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA – *No Evidence Of Disease Activity*), złożonego punktu końcowego obejmującego wszystkie cele terapeutyczne leczenia RRMS, a wystąpienie NEDA stwierdzano u niemal 1 na 2 pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach.

Potwierdzono ponadto wśród chorych leczonych kladrybiną w tabletkach korzystny wpływ na jakość życia, a także zmniejszenie zużycia zasobów medycznych i zwiększoną produktywność. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, limfopenia będąca jednym z najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych wiąże się z mechanizmem działania leku, przy czym biorąc pod uwagę selektywny mechanizm działania kladrybiny w tabletkach i brak wywoływania ciągłej immunosupresji (charakterystycznej dla innych leków immunosupresyjnych), nie przekładało się to na znamienne zwiększenie częstości zakażeń i wzrost ryzyka nowotworów.

W różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności choroby, stanowiących populację docelową, potwierdzono co najmniej podobną efektywność kladrybiny w tabletkach jak w populacji ogólnej, a generalnie wyniki wskazują na wyższą skuteczność w tej grupie pacjentów. Ocena z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby stosowanymi u chorych z dużą aktywnością choroby jest utrudniona ze względu na brak bezpośrednich badań z randomizacją. Szeroka sieć porównania pośredniego wskazuje na podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo kladrybiny w tabletkach w porównaniu do natalizumabu, alemtuzumabu i fingolimodu oraz wyższość w porównaniu z interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem przynajmniej w zakresie części punktów końcowych. Prezentowane wyniki są

spójne z niedawno wydaną rekomendacją i oceną wykonaną przez NICE. Dodatkowo, należy zaznaczyć że kladrybina w tabletkach jest lekiem o dobrze udokumentowanym bezpieczeństwie – żaden inny lek stosowany w SM nie miał tak długiego okresu obserwacji w kierunku bezpieczeństwa, jak MAVENCLAD® (ponad 8 lat), z łącznie około 12-letnim doświadczeniem klinicznym w leczeniu SM.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem raportu jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach (MAVENCLAD®) w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) o dużej aktywności (HDA, z ang. *high disease activity*), stosowanej w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu przedstawiono w postaci tabelarycznej, nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (P.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Przesłano zapytanie do firmy Merck celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 5.06.2018 r., konferencje z lat 2011-2018):

- Annual Meeting - American Academy of Neurology – z lat 2013-2018;
- Congress of EFNS (Joint Congress of European Neurology w 2014): z lat 2010-2014;
- Congress of the European Academy of Neurology: z lat 2015-2017;
- ACTRIMS/ECTRIMS Joint Congress: z lat 2011, 2014 oraz 2017;
- European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis – do 2017 roku.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących kładrybiny w tabletkach, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Dodatkowo strategia objęła także inne leki modyfikujące przebieg choroby stosowane w leczeniu RRMS zdefiniowane jako właściwe komparatory refundowane w polskich warunkach, celem stworzenia sieci porównania pośredniego (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"multiple sclerosis"[all]
2	cladribine[all]
3	#1 AND #2
4	"interferon beta"[mh]
5	fingolimod[all]
6	natalizumab[all]
7	alemtuzumab[all]
8	peginterferon beta-1a[all]
9	teriflunomide[all]
10	glatiramer acetate[all]
11	dimethyl fumarate[all]
12	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 AND #12)
14	randomized controlled trial[pt]
15	random allocation[mh]
16	random*[tiab]
17	controlled[tiab]
18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)
19	(#13 AND #18)
20	(#3 OR #19)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim
2	'cladribine'/exp AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
3	#1 AND #2
4	'beta interferon'/de AND [embase]/lim
5	'fingolimod'/exp AND [embase]/lim
6	'natalizumab'/exp AND [embase]/lim
7	'alemtuzumab'/exp AND [embase]/lim
8	'peginterferon beta1a'/exp AND [embase]/lim
9	'teriflunomide'/exp AND [embase]/lim
10	'glatiramer acetate'/exp AND [embase]/lim
11	'dimethyl fumarate'/exp AND [embase]/lim
12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#1 AND #12
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
15	randomization:de AND [embase]/lim
16	random*:ab,ti AND [embase]/lim
17	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#13 AND #18
20	#3 OR #19

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	[mh "multiple sclerosis"] in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	cladribine in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	#1 and #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	[mh interferon-beta] in Trials
5	fingolimod in Trials
6	natalizumab in Trials

Parametr	Kryteria włączenia
Rodzaj włączonych badań (S, z ang. <i>Study</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI, • utrata objętości tkanki mózgowej, • konieczność leczenia ratunkowego, • jakość życia (PROs), • zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności, • bezpieczeństwo. <p>Kładrybina w tabletkach: Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT;</p> <p>Porównanie pośrednie: Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego, oceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT.</p>

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMIT:

- Cochrane Library,
 - 1) The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - 2) Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - 3) Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kładrybiny w tabletkach, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2010 i później.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (Shea 2007, Shea 2009), której wynik w zakresie 0-3 punktów oznacza prace niskiej jakości, 4-7 punktów prace umiarkowanej jakości, a w zakresie 9-11 punktów – wysokiej jakości (Sharif 2013). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych, a także dokumentacji EPAR dla preparatu MAVENCLAD®.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jed-

nolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2017*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.1.18 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2017*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej

metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 7.3

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do raportu włączono 5 przeglądów systematycznych (PS) dotyczących stosowania CLA w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg mc. u dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS): *Siddiqui 2017*, *Pakpoor 2015*, *Zintzaras 2012*, *Gold 2011* i *Muir 2011*, obejmujące także rozpatrywane komparatory – natalizumab 300 mg (NAT), fingolimod 0,5 mg (FIN), alemtuzumab 12 mg (ALE), octan glatirameru 20 lub 40 mg (GA), INF B1a 30, NF B1a 44, INF B1b 250, pegINF B1a125, teryflunomid 14 mg (TER) oraz fumaran dimetylu 240 mg (DMF). Do przeglądu nie włączono 19 opracowań wtórnych analizowanych w pełnym tekście – przyczyny wykluczeń podano w tabeli w załączniku.

Najistotniejsze z punktu widzenia niniejszego raportu wyniki pochodzą z PS *Siddiqui 2017*, w którym wykonano porównanie pośrednie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa CLA, ALE, FIN, NAT, GA, INF B1a 30, INF B1a 44, INF B1b 250, pegINF B1a125, TER, DMF oraz innych zarejestrowanych leków modyfikujących przebieg choroby (DMD), stosowanych u chorych z RRMS, w tym w podgrupie chorych z dużą aktywnością choroby (HDA).

W przeglądzie *Pakpoor 2015* porównano odsetki pacjentów leczonych CLA i innymi DMDs, u których stwierdzono wystąpienie nowotworów.

Celem przeglądu *Zintzaras 2012* była ocena skuteczności leczenia SM różnymi DMDs za pomocą metaanalizy klasycznej oraz sieciowej wykonanej dla trzech głównych punktów końcowych: odsetka pacjentów bez rzutów, bez progresji niepełnosprawności w EDSS i zmian w obrazowaniu MRI, które raportowane były w badaniach RCT (nie przedstawiono wyników metaanalizy sieciowej dla kladrybiny w tabletkach, jedynie wyniki metaanalizy klasycznej).

W opracowaniu *Gold 2011* omówiono mechanizmy działania, skuteczność, bezpieczeństwo i perspektywę zastosowania w praktyce klinicznej doustnych terapii stosowanych w leczeniu SM, dostępnych w czasie przeprowadzania przeglądu (w tym kladrybiny, fingolimodu i octanu glatirameru). W ostatnim z przeglądów, *Muir 2011*, zestawiono informacje o właściwościach farmakologicznych, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie kladrybiny w tabletkach u chorych z RRMS.

Przeglądy systematyczne oceniono skalą AMSTAR, uzyskując dla *Siddiqui 2017* wysoką wiarygodność (10 punktów na 11 możliwych) oraz niską jakość dla pozostałych czterech przeglądów (3, 3, 1 i 2 punkty dla odpowiednio *Pakpoor 2015*, *Zintzaras 2012*, *Gold 2011*, *Muir 2011*).

Autorzy przeglądów podali informacje o przeszukanych bazach danych, źródłach dodatkowych informacji oraz przedstawiono, z wyjątkiem *Muir 2011*, zastosowane słowa kluczowe. W *Siddiqui 2017*, *Pakpoor 2015* i *Zintzaras 2012* przedstawiono kryteria selekcji badań kwalifikowalnych do przeglądów, ich charakterystyki oraz uzasadnienia dla badań wykluczonych z opracowań.

W analizowanych przeglądach przeszukane bazy danych obejmowały Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Medline-In-Process, Central oraz AdisBase. Autorzy *Siddiqui 2017*, *Gold 2011* i *Muir 2011* przeszukali rejestry badań klinicznych, dodatkowo w *Zintzaras 2012* i *Muir 2011* przeglądano referencje włączonych badań. W *Muir 2011* dodatkowe informacje uzyskano ze stron internetowych regionalnych agencji regulacyjnych oraz stron producenta kladrybiny w tabletkach, jak i bezpośrednio od producenta, natomiast autorzy *Siddiqui 2017* w ramach dodatkowych źródeł danych uwzględniali w wyszukiwaniu również abstrakty konferencyjne, strony internetowe FDA i EMA oraz dostępne dla CLA raporty badań klinicznych i analizy *post-hoc* dla badania *PRISMS*. Nie wprowadzono ograniczeń czasowych w wyszukiwaniu, które w przypadku wszystkich 5 PS zostały wykonane przed upływem 24 miesięcy od ich opublikowania. Wszystkie włączone do przeglądów publikacje badań klinicznych są anglojęzyczne, autorzy nie uzasadnili jednak wprowadzonych ograniczeń językowych.

Kryteria selekcji włączenia badań zostały sprecyzowane w trzech PS – *Siddiqui 2017*, *Pakpoor 2015* oraz *Zintzaras 2012*. W pierwszym z nich uwzględniano badania RCT (bez względu na obecność zaślępienia i fazy klinicznej badania) oceniające terapie modyfikujące przebieg choroby, zatwierdzone przez agencje regulacyjne w USA i/lub Europie w leczeniu dorosłych chorych z RRMS lub populacji zawierającej $\geq 80\%$ pacjentów z RRMS. Do *Zintzaras 2012* włączono wyłącznie badania RCT, w których porównywane były przynajmniej dwa ramiona interwencji dedykowanych pacjentom chorującym na rzutową postać stwardnienia rozsianego (RMS), natomiast do *Pakpoor 2015* badania III fazy dotyczące terapii DMDs u pacjentów z RMS zawierające wskaźniki pojawiania się chorób nowotworowych i raka.

Wyniki uzyskane w przeglądach *Pakpoor 2015* i *Gold 2011* przedstawiono łącznie dla grup z różną dawką skumulowaną kladrybiny w tabletkach: CLA 3,5 mg i CLA 5,25 mg w okresie 96 tygodni trwania badania (w niniejszym raporcie uwzględniono tylko dawkę 3,5 mg/kg, która jest zalecana w ChPL), więc ocena skuteczności w tych badaniach nie była uwzględniana w opisie, przedstawiono natomiast wyniki oceny bezpieczeństwa.

W pozostałych dwóch przeglądach odnaleziono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla rozpatrywanych w niniejszym raporcie CLA 3,5 mg/kg mc., NAT 300 mg, FIN 0,5 mg, ALE 12 mg, INF B1a 44, INF

B1a 30 oraz GA. Spośród opisywanych w przeglądach punktów końcowych, zarówno w raporcie jak i w przeglądach systematycznych wspólnymi są odsetek pacjentów bez rzutów, ARR, 3 i 6-miesięczna potwierdzona progresja EDSS, NEDA oraz TRAEs. Dodatkowo w *Zintzaras 2012* przedstawiono wyniki dla odsetka pacjentów bez progresji niepełnosprawności, odsetka pacjentów bez zmian w obrazie MRI oraz odsetka pacjentów bez AEs. Nie przedstawiono definicji tych punktów końcowych, zadeklarowano jednak, że były one spójne we wszystkich włączonych do porównania badaniach.

Badania pierwotne opisujące skuteczność lub/i bezpieczeństwo ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji lub komparatorów, które włączono do poszczególnych przeglądów, zostały także uwzględnione i opisane w niniejszym raporcie. Nie zidentyfikowano w przeglądach badań spełniających kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone.

Poniższa tabela przedstawia charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych.

Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych: *Siddiqui 2017, Pakpoor 2015, Zintzaras 2012, Gold 2011, Muir 2011.*

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Siddiqui 2017</u></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa CLA w porównaniu do innych DMDs w leczeniu chorych z RRMS oraz w podgrupie chorych z HDA.</p> <p>Źródło finansowania: Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny: Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Medline In-Process, Central, dodatkowo: abstrakty konferencji (strony internetowe odpowiednich konferencji), rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, European Clinical Trial Registry), informacje zamieszczone na stronach internetowych FDA i EMA. Dane dla CLA uzyskano również z dostępnych raportów badań klinicznych (CSR), celem uzupełnienia braków danych z badania PRISMS wykonano analizy post-hoc (badanie finansowane przez sponsora przeglądu). Ramy czasowe wyszukiwania: od początku funkcjonowania bazy danych do stycznia 2017. Kryteria językowe: publikacje w języku angielskim. Wyszukiwanie przeprowadzono 04.01.2017. <u>Oceniana interwencja</u>: CLA i inne zarejestrowane DMDs, w tym niebędące komparatorami w niniejszym raporcie (dakilzumab 150 mg, INF B1a 22 µg, okrelizumab 600 mg, teryflunomid 7 mg.) 	<p>Łącznie do PS włączono 49 badań i 2 raporty badań klinicznych (CSR). W NMA uwzględniono 44 badania oceniające 12 DMD (w tym także niebędące komparatorami w niniejszym raporcie).</p> <p>Wyróżniono wyniki dla populacji z aktywną RRMS (41 badań) i dla chorych z HDA (11 badań).</p> <p>Wszystkie badania dot. interwencji CLA, ALE, FIN, NAT, GA, INF B1a 30, NF B1a 44, INF B1b 250, pegINF B1a125, Ter, DMF, które włączono do PS, zostały także uwzględnione i opisane w niniejszym raporcie.</p>	<p>Metaanaliza sieciowa, porównanie pośrednie, $p < 0,005$:</p> <p><u>ARR po 24 mies., RR (95% CrI):</u></p> <p>Populacja ITT, model <i>random</i></p> <ul style="list-style-type: none"> CLA vs PBO: 0,42 (0,32; 0,54) CLA vs NAT: 1,22 (0,89; 1,68) CLA vs FIN: 0,91 (0,67; 1,22) CLA vs ALE: 1,30 (0,93; 1,83) CLA vs DMF: 0,78 (0,57; 1,07) CLA vs GA (20 mg, qd): 0,64 (0,48; 0,85) CLA vs pegINF B1a 125: 0,64 (0,44; 0,92) CLA vs TER: 0,62 (0,46; 0,84) CLA vs INF B1b 250: 0,62 (0,47; 0,83) CLA vs INF B1a 30: 0,52 (0,39; 0,68) <p>Populacja HDA, model <i>fixed</i></p> <ul style="list-style-type: none"> CLA vs PBO: 65% redukcja, istotna statystycznie CLA vs INF B1a 30, INF B1a 44, GA: redukcja 49-56%, istotna statystycznie Brak istotnej różnicy pomiędzy CLA vs ALE i FIN CLA na drugim miejscu za NAT najskuteczniejszych terapii pod względem ARR NNT dot. uniknięcia 1 rzutu w grupie HDA i ITT była spójna dla wszystkich DMD <p><u>3-mies. potwierdzona progresja EDSS (3mCDP) po 24</u></p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo CLA 3,5 mg/kg mc. jest porównywalne do natalizumabu, fingolimodu oraz alemtuzumabu, natomiast w zakresie takich punktów końcowych jak ARR oraz NEDA obserwowano istotnie wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach nad interferonami, teryflunomidem oraz octanem glatirameru i DMF (w ocenie NEDA); korzystny efekt kladrybiny w tabletkach odnotowano również w podgrupie z dużą aktywnością choroby</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Komparator</u>: DMD i PBO • <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z RRMS (lub ≥80% chorych z RRMS) • <u>Rodzaj badań</u>: RCT • <u>Ocena AMSTAR</u>: 10/11 		<p><u>mies.</u>, HR (95% CrI)</p> <p>Populacja ITT, model <i>random</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CLA vs PBO: 0,60 (0,38; 0,95) • CLA vs NAT: 1,10 (0,58; 2,07) • CLA vs FIN: 0,78 (0,45; 1,35) • CLA vs ALE: 2,25 (0,81; 6,49) • CLA vs DMF 240: 0,94 (0,54; 1,66) • CLA vs INF B1a 44: 0,93 (0,47; 1,83) • CLA vs GA (20 mg, qd): 0,84 (0,49; 1,47) • CLA vs TER: 0,82 (0,47; 1,43) • CLA vs INF B1a 30: 0,78 (0,39; 1,54) • CLA vs INF B1b 250: 0,68 (0,39; 1,26) <p><u>6-mies. potwierdzona progresja EDSS (6mCDP) po 24 mies.</u>, HR (95% CrI)</p> <p>Populacja ITT, model <i>random</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CLA vs PBO: 0,54 (0,29; 0,99) • CLA vs NAT: 1,21 (0,52; 2,77) • CLA vs FIN: 0,79 (0,37; 1,64) • CLA vs ALE: 1,37 (0,58; 3,32) • CLA vs INF B1b 250: 1,79 (0,65; 4,73) • CLA vs DMF: 0,85 (0,41; 1,81) • CLA vs GA (20 mg, qd): 0,81 (0,37; 1,73) • CLA vs INF B1a 30: 0,79 (0,37; 1,64) • CLA vs INF b1a 44: 0,76 (0,35; 1,61) • CLA vs TER: 0,66 (0,31; 1,38) <p>Populacja HDA, model fixed</p>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>CLA vs PBO: 82% redukcja, istotna statystycznie 61-68% redukcja CLA względem ALE i INF B1a 44 µg CLA lepsza od ALE, INF B1a 44 µg i pozostałych DMDs uwzględnionych w PS <u>NEDA po 24 mies.</u>, OR (95% CrI) Populacja ITT, model <i>fixed</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CLA vs PBO: 4,69 (3,35; 6,65) • CLA vs NAT: 0,64 (0,35; 1,12) • CLA vs TER: 2,00 (1,2; 3,32) • CLA vs DMF 240: 2,72 (1,77; 4,21) • CLA vs GA (20 mg, qd): 3,39 (2,17; 5,35) <p><u>Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 mies.</u>, OR (95% CrI) Populacja ITT, model <i>random</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CLA vs PBO: 2,62 (1,79; 3,82) • CLA vs NAT: 0,90 (0,53; 1,54) • CLA vs FIN: 1,04 (0,65; 1,65) • CLA vs ALE: 0,47 (0,25; 0,81) • CLA vs INF B1a 44: 1,17 (0,67; 1,88) • CLA vs DMF: 1,25 (0,78; 1,97) • CLA vs GA (20 mg, qd): 1,35 (0,84; 2,1) • CLA vs INF B1b 250: 1,36 (0,83; 2,22) • CLA vs TER: 1,71 (1,07; 2,73) • CLA vs INF B1a 30: 2,14 (1,36; 3,49) <p><u>Jakiegokolwiek AEs</u>, OR (95% CrI) Populacja ITT, model <i>random</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CLA vs PBO: 1,59 (0,76; 3,34) 	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Pakpoor 2015</u></p> <p>Porównanie ryzyka zachorowania na raka u pacjentów z RMS stosujących CLA i inne DMDs. Autorzy nie podali informacji o konflikcie interesów. Źródło finansowania: Barts Charity, Higher Education Funding Council for England Clinical Senior Lectureship</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny: <p>Przeszukane bazy danych: PubMed (publikacje badań III fazy), dodatkowo referencje opublikowanych badań.</p> <p>Brak ograniczeń czasowych wyszukiwania. Wykluczano abstrakty konferencyjne, badania wyłącznie wysokich dawek oraz będące przedłużoną fazą wcześniej opublikowanych badań III fazy.</p> <p>Brak informacji o kryteriach językowych włączonych publikacji.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono 03.2014.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Oceniana interwencja</u>: CLA i inne zarejestrowane DMDs <u>Komparator</u>: DMDs i PBO <u>Oceniana populacja</u>: cho- 	<p>Do PS włączono 11 badań oceniających CLA, DMF, FIN, TER, NAT, ALE i GA.</p> <p>Wszystkie badania uwzględnione w PS spełniające kryteria niniejszego raportu, oceniające CLA i jego komparatory zostały w nim uwzględnione i opisane.</p>	<ul style="list-style-type: none"> CLA vs NAT: 2,70 (0,96; 7,93) CLA vs FIN: 1,31 (0,52; 3,06) CLA vs ALE: 0,27 (0,05; 1,47) CLA vs GA (20mg, qd): 2,23 (0,89; 5,69) CLA vs TER: 1,21 (0,48; 3,05) CLA vs DMF: 1,02 (0,39; 2,7) CLA vs INF B1b 250: 0,81 (0,04; 15,52) CLA vs INF B1a 44: 0,67 (0,13; 3,03) CLA vs pegINF B1a 125: 0,51 (0,17; 1,51) <p>W każdym z badań ekstrahowano odsetek chorych ze zdiagnozowanym rakiem. W badaniach, w których była więcej niż jedna dawka danego leku brano łączną liczbę zdarzeń dla każdej z dawek danego leku.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania raka: <ul style="list-style-type: none"> CLA (3,5 mg i 5,25 mg): 0,34% PBO (z CLARITY) vs PBO (połączone z pozostałych badań z kontrolą PBO): 0,0% vs 1,19%, p = 0,0159 przedstawiono również porównanie odsetka pacjentów z rakiem w grupie CLA (łącznie dla 3,5 mg i 5,25 mg) vs łącznie w pozostałych grupach interwencji; 0,34% vs 0,6%, p = 0,4631 (różnica NS) <ul style="list-style-type: none"> częstość nowotworów (złośliwych i łagodnych): <ul style="list-style-type: none"> CLA (3,5 mg i 5,25 mg): 1,13% PBO (z CLARITY): 0% 	<p>Wyniki przeglądu nie potwierdziły zwiększonej częstości występowania raka u pacjentów przyjmujących CLA w dawkach stosowanych w badaniach CLARITY i ORACLE MS w porównaniu do innych DMDs zarejestrowanych w leczeniu RMS.</p> <p>Do ostatecznej oceny wpływu CLA i innych DMDs na ryzyko rozwoju raka konieczne są dalsze obserwacje profilu bezpieczeństwa. Obecnie w toku jest badanie obserwacyjne PREMIERE (NCT01013350), rejestr mający na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa u pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych dla kładrybiny w tabletkach; wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Zintzaras 2012</p> <p>Oszacowanie skuteczności leków stosowanych w terapii SM.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Autorzy Zintzaras i Hadjigeorgiou uzyskali środki z grantu od Research Committee of the University of Thessaly and Biometrical, Epidemiological and Clinical Research Organization.</p>	<p>rzy na RMS</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rodzaj badań</u>: badania III fazy • <u>Ocena AMSTAR</u>: 3/11 <p>Przegląd systematyczny:</p> <p>Przeszukano bazy danych: PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Dodatkowo przeszukiwano referencje publikacji, spełniających kryteria PS, a nie indeksowanych w PubMed.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono przed styczniem 2011 r.</p> <p>Włączano wyłącznie publikacje badań RCT w języku angielskim.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: CLA i inne DMDs zarejestrowane w leczeniu SM • <u>Komparator</u>: PBO i INF β • <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy na RRMS oraz inne postaci SM (nie opisywane w niniejszym raporcie) • <u>Rodzaj badań</u>: RCT • <u>Ocena AMSTAR</u>: 3/11 	<p>Łączna liczba włączonych do PS badań pierwotnych: 109. Wyodróżniono 145 interwencji (w tym brak leczenia, placebo, oraz interwencje uwzględnione w niniejszym raporcie: CLA, FIN, NAT, ALE). Ten sam lek, ale w innym dawkowaniu, sposobie podania lub skojarzeniu traktowano jako oddzielną interwencję.</p> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>Metaanaliza, porównanie bezpośrednie, $p < 0,005$:</p> <p>Odsetek pacjentów bez rzutów (RF), OR (95% CI), typ analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NAT 300 mg vs PBO, N = 942: 3,04 (2,29; 4,03), ITT • FIN 0,5 mg vs PBO, N = 843: 2,85 (2,15; 3,78), ITT • CLA 3,5 mg vs PBO, N = 870: 2,52 (1,86; 3,41), ITT • INF B1a 44 vs PBO, N = 371: 2,47 (1,50; 4,07), ITT <p>Odsetek pacjentów bez progresji niepełnosprawności, OR (95% CI), typ analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NAT 300 mg vs PBO, N = 942: 1,97 (1,43; 2,72), PP • CLA 3,5 mg vs PBO, N = 893: 1,55 (1,09; 2,21), ITT • FIN 0,5 mg vs PBO, N = 843: 1,49 (1,06; 2,08), ITT • INF B1a 30 vs PBO, N = 170: 1,86 (1,01; 3,42), PP <p>Odsetek pacjentów bez zmian MRI, OR (95% CI), typ analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NAT 300 mg vs PBO, N = 942: 7,89 (5,55; 11,20), ITT 	<p>W sieci porównania uwzględniono kładrybinę w tabletkach, jednak sposób przedstawienia wyników nie pozwolił odnieść jej skuteczności bezpośrednio do pozostałych komparatorów, gdyż podano wyniki względem placebo dla każdej z uwzględnianych interwencji. W bezpośredniej analizie, w porównaniu do PBO istotnie lepsze wyniki uzyskały wszystkie cztery oceniane interwencje: CLA 3,5 mg, NAT 300 mg, FIN 0,5 mg oraz INF B1a 44, a wielkość efektu względem placebo była zbliżona dla każdej z tych interwencji.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Gold 2011</u></p> <p>Przegląd obecnie dostępnych doustnych opcji terapeutycznych stos. w SM; ocena mechanizmu działania, skuteczności, bezpieczeństwa i roli w praktyce klinicznej.</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.</p> <p>Prof. Gold otrzymał honorarium oraz udział opinii eksperckich dla Bayer Schering, Biogen Idec, Teva, Merck Serono i Novartis. Simon Whiteley zapewnił pomoc redakcyjną w przygotowaniu manuskryptu, finansowaną przez Biogen</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: PubMed, dodatkowo: www.clinicaltrials.com; wyszukiwanie wykonano 05.2010 <u>Oceniana interwencja</u>: CLA, FIN, ponadto leki niebędące komparatorami w niniejszym raporcie: BG 12, Laquinimod, CLA 5,25 mg, CLA 1,75 mg i FIN 1,25 mg, które nie zostaną opisane <u>Komparator</u>: PBO lub im. INF β <u>Oceniana populacja</u>: chory z SM <u>Ocena AMSTAR</u>: 1/11 	<p>Do PS włączono 13 badań oceniających CLA i inne DMDs.</p> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> FIN 0,5 mg vs PBO, N = 709: 3,79 (2,72; 5,27), PP INF B1a 44 vs PBO, N = 366: 5,01 (2,71; 9,26), PP <p>Odsetek pacjentów z AEs, OR (95% CI)</p> <p>CLA 3,5 mg vs PBO, N = 865: 1,52 (1,10; 2,09)</p> <p>CLA 3,5 mg:</p> <p><u>Skuteczność</u>: porównano skuteczność CLA 3,5 mg łącznie z CLA 5,25 mg vs PBO; co nie jest przedmiotem oceny niniejszego raportu, wyniki nie zostaną opisane</p> <p>Generalnie wykazano wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo</p> <p>FIN 0,5mg:</p> <p><u>Skuteczność</u>: porównano skuteczność FIN 0,5 mg łącznie z FIN 1,25 mg vs PBO oraz skuteczność FIN 0,5 mg łącznie z FIN 1,25 mg vs INF B1a; co nie jest przedmiotem oceny niniejszego raportu, wyniki nie zostaną opisane</p> <p>TER:</p> <p>Wyniki przedstawiono łącznie dla grup leczonych TER w dawce 7 i 14 mg, wyniki nie zostaną przedstawione.</p>	<p>Leki podawane doustnie zwiększają <i>compliance</i> pacjentów (stosowanie się do zaleceń lekarskich, przyjmowanie leków) w porównaniu do leków podawanych w iniekcji. Jednak istnieje konieczność dokładnej oceny profilu bezpieczeństwa tych nowych doustnych leków.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Idec.</p> <p><u>Muir 2011</u></p> <p>Opis właściwości farmakologicznych, ocena skuteczności i bezpieczeństwa CLA w tabletkach u pacjentów z RRMS. Konflikt interesów: nie zadeklarowano konfliktu interesów; edycja i komentarze do treści przeglądu zostały dostarczone przez producenta leku.</p> <p>Źródło finansowania: przygotowanie przeglądu nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny: Przeszukane od 1996 r. bazy danych: Medline, Embase, AdisBase, dodatkowo: bibliografie opublikowanej literatury, rejestry i bazy danych badań klinicznych, strony internetowe (regionalnych agencji regulacyjnych i producenta) oraz informacje od firmy produkującej lek. Ostatnia aktualizacja wyszukiwania: 24.01.2011. <u>Oceniana interwencja</u>: CLA 3,5 mg i 5,25 mg <u>Komparator</u>: PBO <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z SM <u>Ocena AMSTAR</u>: 2/11 	<p>Liczba włączonych do PS publikacji badań skuteczność i bezpieczeństwa dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> CLA 3,5 mg: CLARITY <p>Badanie to również zostało włączone do niniejszego raportu.</p>	<p>CLA 3,5 mg:</p> <p><u>Skuteczność</u>, CLA 3,5 mg vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ARR: 0,14 vs 0,33; istotna redukcja, $p < 0,001$ Całkowita liczba rzutów w ciągu 96 tyg.: 109 vs 252; Odsetek pacjentów bez rzutów: 80% vs 61%, $p < 0,001$ Odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej: 2,5% vs 6,2% NEDA, % pacjentów: 43% vs 16,0% <p>Bezpieczeństwo, CLA 3,5 mg vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs występujące w czasie leczenia: 80,7% vs 73,3% większość oceniono jako stopnia łagodnego lub umiarkowanego; AEs ogółem, % pacjentów: 0-48 tyg. i 48-97 tyg.: 75,1% vs 66,7% i 59,8% vs 45,7% Najczęstsze AEs występowały z podobną częstością w pierwszym i drugim roku leczenia oraz między grupami CLA a PBO z wyjątkiem: Limfopenia, 1 rok leczenia: 14,9% vs 1,6%; 2 rok leczenia: 12,3% vs 0,5% Zaburzenia krwi i ukł. limfatycznego : występowały częściej w grupach CLA niż PBO; limfopenia: 21,6% vs 1,8% leukopenia: 5,6% vs 0,7% neutropenia: 1,9% vs 0,5% limfopenia, 3 i 4 st. wg CTCAE: 25,6% vs 0,5%; 	<p>Leczenie CLA skutecznie zmniejsza roczną liczbę rzutów choroby, czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności oraz liczbę zmian w mózgu widoczna w obrazowaniu MRI. Limfopenię i półpasiec raportowano częściej w grupach CLA niż PBO; w grupach CLA wystąpił niewielki odsetek nowotworów złośliwych.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia: 47,7% vs 42,5%; półpasiec, n: 8 vs 0, wszystkie miały charakter dermatomalny i ograniczony powierzchniowo; > 95% zakażeń i zarażeń oceniono jako stopnia łagodnego lub umiarkowanego; odwrotnie proporcjonalna zależność występowanie półpaśca i najmniejszej absolutnej liczby limfocytów (współ. Korelacja Spearmana dla dwóch grup CLA: -0,10, p = 0,003 • AEs prowadzące do przerwania leczenia: 3,5% vs 2,1%; zaburzenia krwi i układu limfatycznego najczęściej prowadziły do przerwania leczenia: • limfopenia i leukopenia: 0,9% vs 0,0%; pozostałe AEs prowadzące do przerwania występowały z podobną częstością we wszystkich grupach • SAEs, ogółem: 8,4% vs 6,4% • Nowotwory (w tym złośliwe) występowały częściej w grupach CLA niż PBO: • mięśniak gładkokomórkowy macicy: 3 (0,7%) vs 0 (0,0%) • nowotwory złośliwe (czerniak, rak trzustki i rak jajnika): 3 (0,7%) vs 0 (0,0%) • Wpływ CLA na przebieg ciąży nie został ustalony 	

W przeglądzie *Zintzaras 2012* wykonano porównanie pośrednie wyników skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych leków w porównaniu do interferonu beta-1b 250 µg, nie przedstawiono jednak w tym zestawieniu wyników dla kladrybiny w tabletkach – przedstawiono jedynie porównania dające istotny statystycznie wynik, co sugeruje że w przeprowadzonych obliczeniach nie stwierdzono znamiennych różnic między kladrybiną a interferonem beta-1b 250 µg. Natomiast wyniki metaanalizy klasycznej wskazały ponad dwukrotnie większą szansę pozostania wolnym od rzutów choroby w grupie CLA 3,5 mg niż w grupie PBO: OR = 2,52 (95 % CI: 1,86; 3,41), wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,005$). Odnotowano także istotnie wyższy – ponad 1,5 razy – odsetek pacjentów bez progresji choroby oraz bez progresji choroby w obrazowaniu MRI w grupie CLA 3,5 mg w porównaniu do PBO. Szansa wystąpienia AEs u chorych z grupy CLA 3,5 mg była istotnie większa niż w placebo, OR = 1,52 (95 % CI: 1,10; 2,09). Wyniki te są spójne z wynikami uzyskanymi w niniejszym raporcie.

Również wyniki przedstawione w przeglądzie *Muir 2011* opierają się na badaniu *CLARITY* i wskazują na wyższą skuteczność CLA 3,5 mg w porównaniu do PBO, co jest spójne z wynikami niniejszego raportu.

Większość AEs występujących u chorych z grupy CLA 3,5 mg zostały ocenione jako AEs stopnia łagodnego lub umiarkowanego. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym była limfopenia, należy jednak pamiętać że jest to zdarzenie niepożądane wynikające z mechanizmu działania leku - niemniej jednak, najczęściej obserwuje się łagodne do umiarkowanych przypadki limfopenii, łatwo podlegające leczeniu.

W przeglądzie *Pakpoor 2015* wykonano analizę częstości występowania nowotworów, złośliwych i łagodnych. Niezależna analiza ryzyka wystąpienia raka, oparta o wyniki badań fazy III dla leków z grupy DMDs stosowanych w leczeniu RMS, wskazuje na brak zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego w wyniku stosowania kladrybiny w tabletkach (po 2 latach leczenia): odsetek przypadków raka w ramieniu leczonych kladrybiną w tabletkach w badaniu *CLARITY* był podobny do odsetka w badaniach fazy III dla innych leków z grupy DMDs stosowanych w leczeniu RRMS, zaobserwowane zwiększenie ryzyka nowotworu przy stosowaniu kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo mogło wynikać z niezwykle niskiego odsetka przypadków nowotworu w grupie placebo w badaniu *CLARITY*, co stanowiło odsetek znacząco niższy od obserwowanych w analogicznych ramionach placebo badań fazy III dla innych leków włączonych do oceny. Częstość występowania raka u chorych leczonych kladrybiną była jedną z najniższych w porównaniu do ocenianych interwencji, w tym niższa niż dla natalizumabu i fingolimodu (różnica nieistotna statystycznie). **Autorzy badania stwierdzili, że kladrybina stosowana w dawkach z badania *CLARITY* nie zwiększa ryzyka raka u pacjentów chorych na RMS w ciągu 2 lat stosowania. W grupie placebo badania *CLARITY* stwierdzono niespotykany niski odsetek przypadków**

raka. Podano informację, że częstość raka w trakcie stosowania kladrybiny w tabletkach była porównywalna do częstości w populacji ogólnej, a przypadki zachorowań wystąpiły w okresie do 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii, co sugeruje brak związku terapii kladrybiną z wystąpieniem nowotworów. Jednak do ostatecznej oceny bezpieczeństwa terapii kladrybiną konieczne są dalsze obserwacje profilu bezpieczeństwa. Obecnie w toku jest badanie obserwacyjne *PREMIERE* (NCT01013350) – rejestr mający na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa u pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych dla kladrybiny w tabletkach. Wyniki badania nie zostały jeszcze opublikowane.

Szczegółowy opis przeglądu *Siddiqui 2017* przedstawiono w opisie porównania pośredniego, ponieważ analiza porównania pośredniego w niniejszym raporcie była wykonana na podstawie danych dostarczonych przez Zleceniodawcę, na podstawie których opracowano również ten przegląd. W niniejszej analizie uwzględniono mniej komparatorów niż w PS *Siddiqui 2017* (który dodatkowo uwzględniał leki oraz dawki nie uwzględniane w niniejszym raporcie), w związku z czym zaobserwować można niewielkie różnice w wielkości efektów, jednak wnioski dotyczące oceny istotności są zbieżne.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 4 czerwca 2018 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 5105 trafień, 1300 w Pubmed, 3050 w Embase i 755 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 978 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 4127 pozycji, spośród których 3974 wykluczono na tym etapie – 161 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 1274 było doniesieniami konferencyjnymi, a 1307 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 873 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 165 oceniało niewłaściwą interwencję, 90 nieprawidłową populację, 70 nieodpowiedni komparator, a w 34 opisywano punkty końcowe nie uwzględniane w niniejszej analizie.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 153 publikacje, spośród których 84 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Trzy publikacje oceniały badania o nieprawidłowej metodyce, w 12 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, w 3 była nieodpowiednia populacja, w 6 – komparator, a 60 prezentowało wyniki punktów końcowych nie ocenianych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 69 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 7 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane do opisywanych badań. Szczegółowa lista włączonych publikacji znajduje się w załączniku.

Do głównej części raportu, prezentującej wyniki porównania kladrybiny w tabletkach z placebo włączono badanie z randomizacją *CLARITY* (1), jego fazę wydłużoną *CLARITY EXTENSION* (2) oraz badanie bez randomizacji *Kalincik 2017* porównujące kladrybinę w tabletkach z natalizumabem, fingolimodem i interferonem beta-1a 44 (3):

- 9 publikacji *Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Cook 2011, Comi 2013, Ali 2012, De Stefano 2018, Afolabi 2017, Giovannoni 2018, Rammohan 2012* oraz doniesienie konferencyjne *Cook 2016*;
- publikacje *Giovannoni 2017, Comi 2018* oraz doniesienia konferencyjne *Comi 2016*;
- publikacja *Kalincik 2017*.

W toku wstępnej analizy w ramach oceny problemu decyzyjnego ustalono, że obecnie opublikowano dwa badania z randomizacją, które porównywały kladrybinę z placebo (wymienione powyżej). Dlatego w wykonanym przeglądzie systematycznym zastosowano strategię umożliwiającą zidentyfikowanie również pierwotnych badań klinicznych z randomizacją oceniających wybrane komparatory i dodatkowe interwencje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego kladrybiny w tabletkach z pozostałymi komparatorami przez placebo. Oprócz badania *CLARITY* do porównania pośredniego włączono więc badania oceniające następujące porównania:

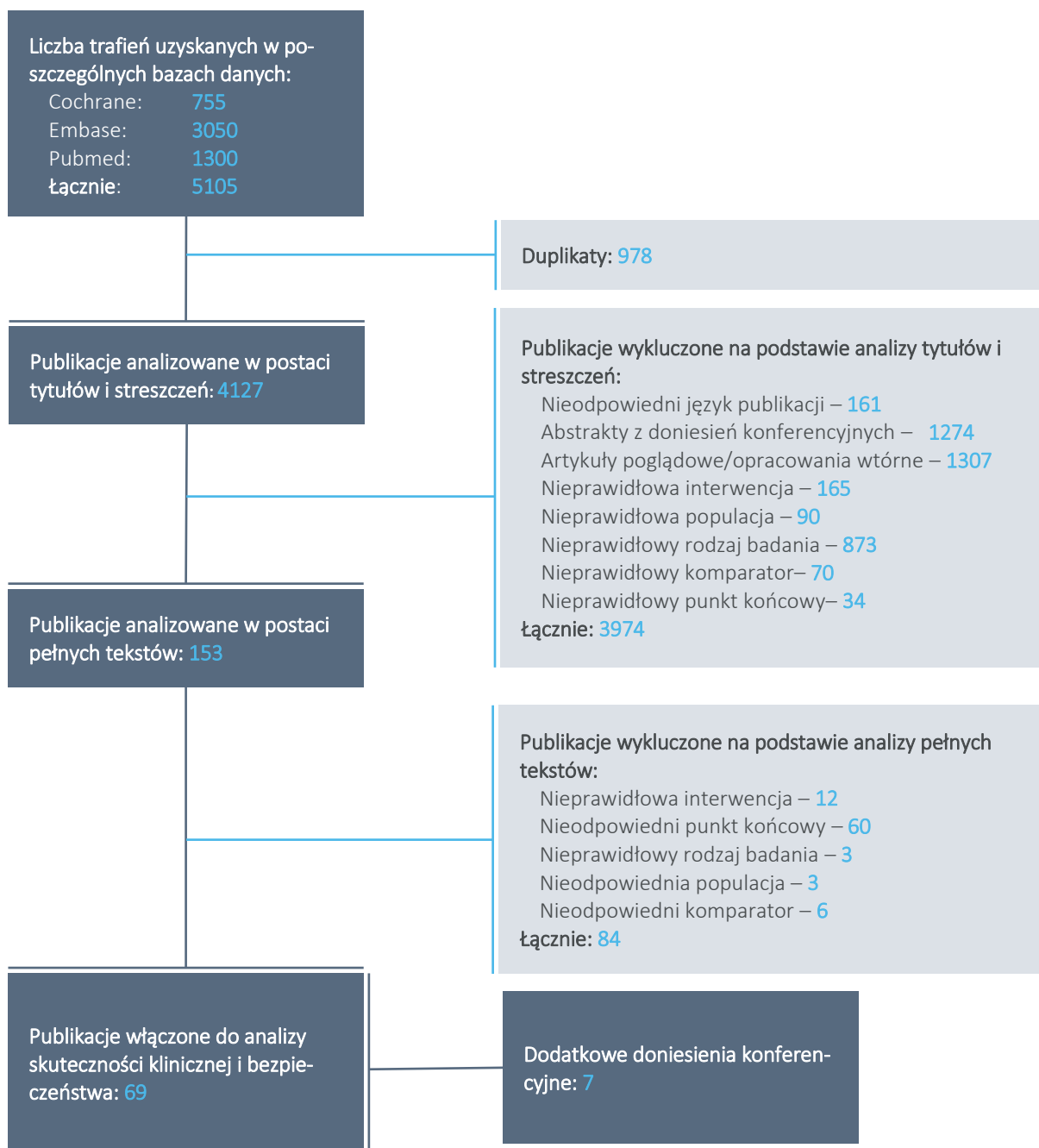
- GA vs PBO: *Bornstein 1987, Copolymer 1* (publikacje *Johnson 1995* oraz *Johnson 1998*), *ECGT* (European and Canadian Glatiramer trial, publikacja *Comi 2001*), *GALA* (publikacja *Khan 2013*), *Boiko 2018, GATE* (publikacja *Cohen 2015*);
- GA vs DMF vs PBO: *CONFIRM* (publikacja *Fox 2012*);
- IFN B1a 30 vs PBO: próby *BRAVO* (publikacja *Vollmer 2014*), *Kappos 2011, MSCRG* (publikacje *Jacobs 1995, Jacobs 1996*);
- IFN B1a 30 vs GA: *CombiRx* (publikacje *Lindsey 2012* oraz *Lublin 2013*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA: *Calabrese 2012*;
- IFN B1a 44 vs GA: *REGARD* (publikacja *Mikol 2008*);
- IFN B1b 250 vs GA: badanie *BECOME* (publikacja *Cadavid 2009*), *BEYOND* (publikacja *O'Connor 2009*);

- IFN B1a 44 vs PBO: próby *IMPROVE* (publikacje *de Stefano 2010, de Stefano 2012*) oraz *PRISMS* (publikacja *Ebers 1998*);
- IFN B1b 250 vs PBO: *IFNB MS* (*Duquette 1993, IFNB MS 1995, Knobler 1993, Wroe 2005*);
- pegIFN B1a 125 vs PBO: *ADVANCE* (*Calabresi 2014a, Arnold 2014*);
- IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: *INCOMIN* (*Durelli 2002, Stępień 2013*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1b 250: *REFORMS* (*Singer 2012*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30: badania *EVIDENCE* (publikacje *Schwid 2005* oraz *Schwid 2007*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: *Etemadifar 2006, Mokhber 2014 (Mokhber 2014, Mokhber 2015)*;
- NAT vs PBO: próby *AFFIRM* (publikacje *Polman 2006, Phillips 2011 i Hutchinson 2009*) oraz *Saida 2017* (publikacje *Saida 2017* oraz *Saida 2017a*);
- FIN vs PBO: próby *FREEDOMS* (publikacje *Kappos 2010, Devonshire 2012, FREEDOMS II* (publikacja *Calabresi 2014*, dodatkowo publikacje *Derfuss 2015* oraz *Kappos 2016* oraz doniesienia konferencyjne *Bergvall 2014* i *Bergvall 2014a* przedstawiające połączone wyniki obu prób *FREEDOMS*) oraz *Saida 2012*);
- FIN vs IFN B1a 30: badanie *TRANSFORMS* (publikacje *Cohen 2010, Cohen 2013*);
- FIN vs IFN B1b 250: badanie *GOLDEN* (publikacja *Comi 2017*);
- ALE vs IFN B1a 44: *CAMMSS223* (publikacja *Coles 2008*, doniesienie konferencyjne *Wingerchuk 2010*), *CARE-MS I* (publikacja *Cohen 2012*, doniesienie konferencyjne *Krieger 2014*), *CARE-MS II* (publikacja *Coles 2012*, doniesienie konferencyjne *Confavreux 2012*).
- DMF vs PBO: *DEFINE* (publikacja *Gold 2012*);
- TER vs PBO: *O'Connor 2006, TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*), *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*);
- TER vs IFN B1a 44: *TENERE* (publikacja *Vermersch 2014*).

Łącznie w porównaniu pośrednim uwzględniono 42 badania RCT (poza próbą *CLARITY*).

Współczynnik zgodności Kappa wyniósł 0,95, co świadczy o dużej zgodności analityków. Na wykresie poniżej przedstawiono diagram wyszukiwania.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 4 czerwca 2018 roku.

5 Kładrybina w tabletkach *versus* placebo – badanie RCT CLARITY i CLARITY EXTENSION

5.1 Ocena populacji włączonej do badania – wiarygodność zewnętrzna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

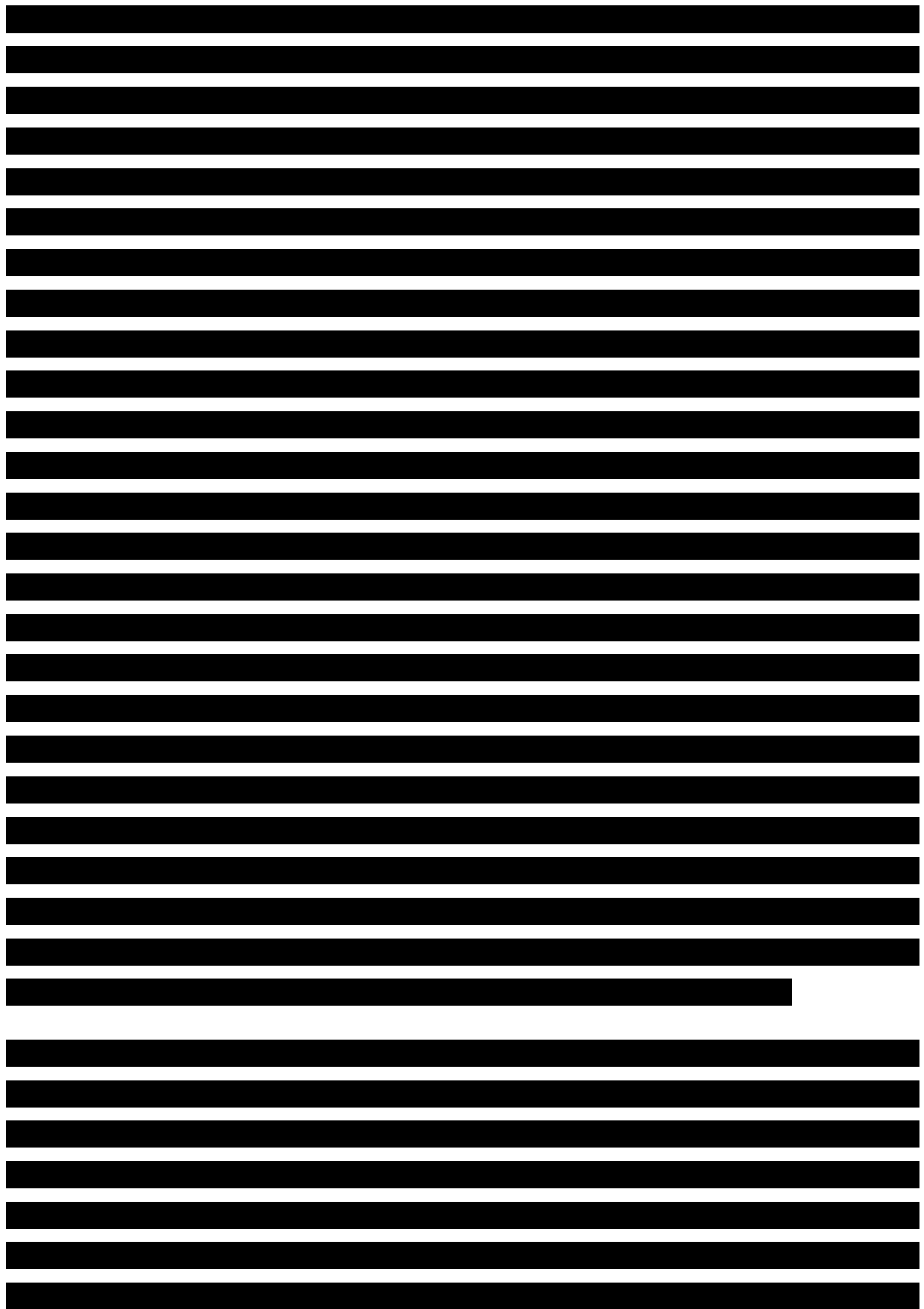
[Redacted text]

[Redacted text]

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

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





[Redacted text block]

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



5.2 Opis metodyki włączonych badań

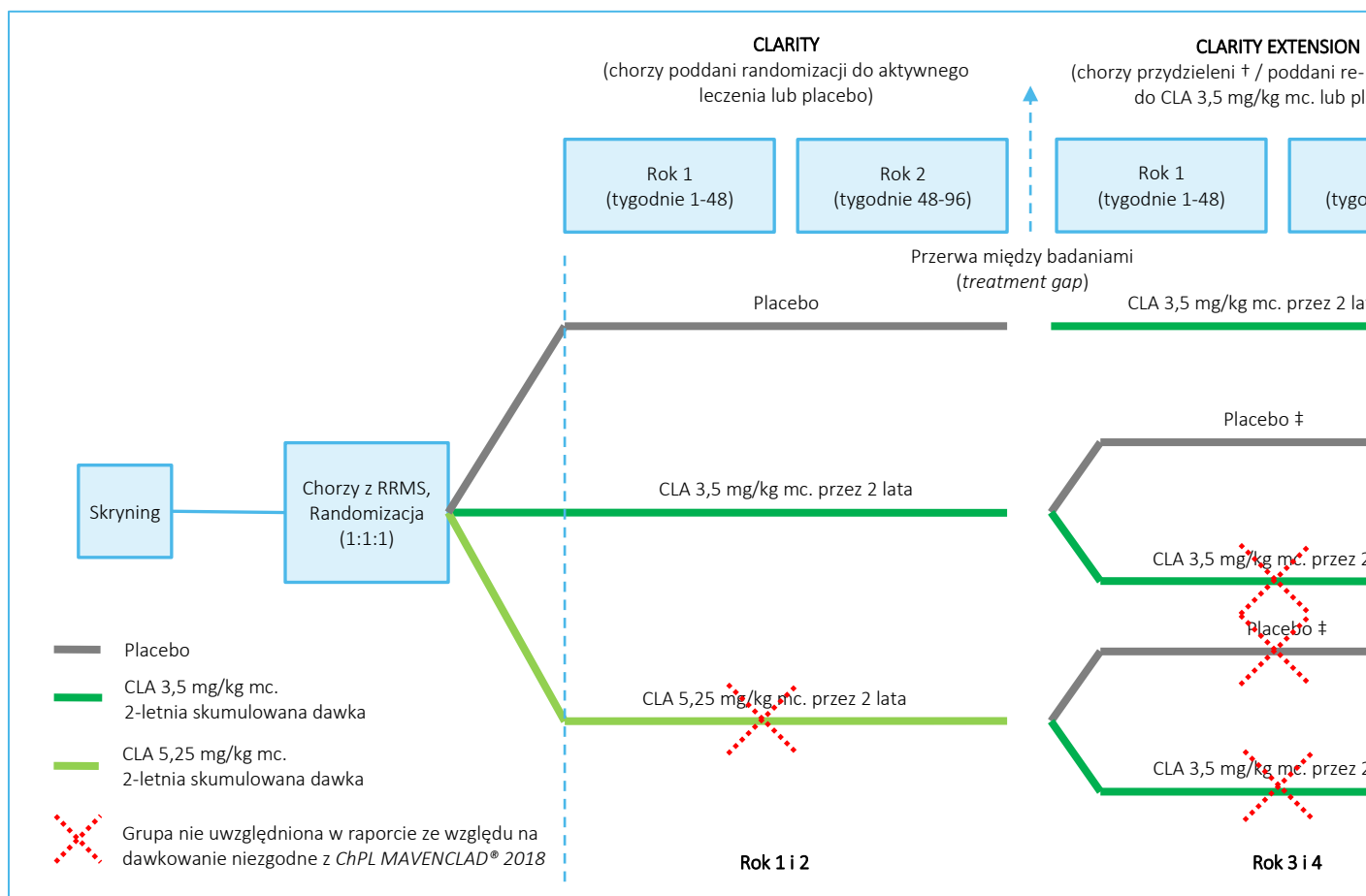
Zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano efektywność kliniczną kladrybiny w tabletkach w monoterapii, w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg mc. u chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*): *CLARITY (the Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally study)*. Wyniki kliniczne badania *CLARITY* opisano w 8 publikacjach: *Giovannoni 2010* (publikacja podstawowa), *Giovannoni 2011* (brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej), *Comi 2013* (szczegółowe wyniki obrazowania MRI), *Cook 2011* (bezpieczeństwo), *Rammohan 2012* (dodatkowa ocena w podgrupach), *Afolabi 2017* (jakość życia), *De Stefano 2018* (ocena utraty objętości tkanki mózgowej), *Giovannoni 2018* (ocena w podgrupach HDA), doniesieniu konferencyjnym *Cook 2016* (6-miesięczna potwierdzona progresja w EDSS); ponadto w publikacji *Ali 2012* opisano zużycie zasobów medycznych i obciążenia społeczne. Poszukiwaną populacją docelową, zgodną z wnioskowanym programem lekowym, są pacjenci z chorobą o dużej aktywności (populacja HDA, z ang. *High Disease Activity*), dodatkowe wyniki w tak definiowanej populacji (poza publikacją *Giovannoni 2018*), zgodnie z zapisami ChPL MAVENCLAD® przedstawiono w materiałach *NICE 2017*, co pozwoliło wydać rekomendacje w zakresie szczegółowo definiowanych podgrup RES (z ang. *Rapidly Evolving Severe*, choroba szybko postępująca, ciężka postać) i SOT (z ang. *Sub-Optimally Treated*, duża aktywność choroby po-

mimo leczenia), które zawierają się w populacji HDA. Szczegółowe zestawienie dotyczące różnych definicji podgrupy chorych z dużą aktywnością choroby oraz dostępnych danych dla różnie zdefiniowanych podgrup z populacji HDA przedstawiono w rozdziale powyżej. Pacjenci uczestniczący w badaniu *CLARITY*, po ukończeniu 96-tygodniowego okresu obserwacji (obejmującego dwa krótkie kursy aktywnego leczenia maksymalnie 20 dni), podlegali włączeniu i powtórnej randomizacji w ramach badania *CLARITY EXTENSION* (kolejne 96 tyg. obserwacji). Wyniki badania *CLARITY EXTENSION* przedstawia publikacja *Giovannoni 2017* oraz doniesienie konferencyjne *Comi 2016*.

W badaniu *CLARITY* pacjentów poddano randomizacji do jednej z 3 grup: kladrybina w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg, kladrybina w dawce skumulowanej 5,25 mg/kg lub placebo. Po włączeniu do badania *CLARITY EXTENSION* chorzy po leczeniu kladrybiną w tabletkach w dawce skumulowanej 3,5 lub 5,25 mg/kg zostali rozlosowani do kontynuacji leczenia kladrybiną (w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg) bądź do podawania placebo, a wszyscy chorzy dotychczas leczeni placebo otrzymali leczenie kladrybiną w tabletkach w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg. W analizach w niniejszym raporcie uwzględniono tylko grupy z prawidłowym dawkowaniem kladrybiny w tabletkach (zalecanym w *ChPL MAVENCLAD® 2018*) – grupę CLA 3,5 mg/kg mc. w dwóch corocznych cyklach, która w fazie wydłużonej otrzymywała placebo (CP 3,5 mg/kg mc.), oraz grupę placebo, która w fazie wydłużonej otrzymywała CLA 3,5 mg/kg mc. w dwóch corocznych cyklach (PC 3,5 mg/kg mc.). Opisany schemat badawczy, wraz z zaznaczeniem grup wykluczonych z analizy, przedstawiono szczegółowo na wykresie poniżej (Wykres 2).

Pomimo re-randomizacji w badaniu *CLARITY EXTENSION*, nie opisywano go jako osobne badanie RCT (poza *CLARITY*), a jako fazę wydłużoną tego badania – z uwagi na fakt uczestnictwa w *CLARITY EXTENSION* tej samej próby pacjentów (brak możliwości metaanalizy), oraz możliwość łącznej analizy wyników obu badań – tj. porównania określonych sekwencji interwencji w łącznym, 4-letnim okresie obserwacji.

Wykres 2. Schemat badań CLARITY i CLARITY EXTENSION.



W czasie każdego cyklu podawano raz dziennie 1 lub 2 tabletki kladrybiny w tabletkach po 10 mg przez 4 lub 5 kolejnych dni (lub odpowiadającą liczbę tabletek placebo). Pomiedzy ostatnią wizytą badania CLARITY i datą randomizacji w badaniu CLARITY EXTENSION był okres przerwy (treatment gap), wynikający z faktu, że faza wydłużona nie była wyjściowo zaplanowana (not pre-planned).

CP 3,5 mg/kg: kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION; **CP 5,25 mg/kg:** kladrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION; **CC 7 mg/kg:** kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION; **CC 8,75 mg/kg:** kladrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION; **PC 3,5 mg/kg:** placebo w CLARITY → kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION.

Do badania *CLARITY* rekrutowano pacjentów w 155 ośrodkach klinicznych na terenie 32 krajów (w tym 5 z Polski) w okresie od 20 kwietnia 2005 roku do 18 stycznia 2007 roku; spośród nich w *CLARITY EXTENSION* nie wzięły udziału 22 ośrodki. Badanie było finansowane przez Merck Serono. W badaniu zakładano hipotezę wyższości (*superiority*) kładrybiny w tabletkach nad placebo w zmniejszaniu częstości rzutów choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy). Oszacowano, że aby wykryć 25% zmniejszenie częstości rzutów choroby w grupie kładrybiny w tabletkach względem grupy placebo z mocą statystyczną 90%, należy uwzględnić w badaniu 1920 chorych (po około 430 w każdej z rozpatrywanych grup). Analizę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa – w populacji *safety* – stanowili ją pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji (*follow-up*). Dla *CLARITY EXTENSION* nie wykonano oszacowania wielkości próby, ponieważ kryteriom selekcji podlegali tylko chorzy z badania *CLARITY*. Nie predefiniowano również formalnej hipotezy statystycznej w oryginalnym protokole, dopiero w jego zmienionej wersji przyjęto 2,5% poziom istotności dla analizy wstępnej (*interim*) i końcowej (*final*).

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badania *CLARITY*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup CLA 3,5 mg/kg vs PBO	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CLARITY</i> (NCT00213135)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	Średnia: 91,0 vs 87,8 tyg. CLA 3,5 mg/kg vs PBO (w założeniu: 96 tyg.)	tak [†]	Skuteczność: 433 vs 437 bezpieczeństwo: 430 vs 435	skuteczność: ITT*, subpopulacje; bezpieczeństwo: populacja <i>safety</i> [^]	155 (32 kraje, w tym 5 Polska)	Merck Serono

[†] tak (dla całej populacji badania) – do badania włączono liczbę pacjentów wystarczającą do wykrycia z mocą statystyczną 90% zmniejszenia o 25% częstości rzutów w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu z grupą placebo;

* populację ITT zdefiniowano jako wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

[^] pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji (*follow-up*).

Okolo 90% chorych ukończyło pełny 96-tygodniowy okres obserwacji (91,9% vs 87,0%, CLA 3,5 mg/kg vs PBO). Średni okres obserwacji w grupie CLA 3,5 mg/kg wyniósł 91,0 tygodni, a w grupie placebo – 87,8 tygodni. Brak skuteczności terapii był przyczyną zakończenia badania u 1,2% chorych z grupy CLA 3,5 mg/kg i 4,8% chorych z grupy placebo. Odpowiednio 1,8% i 0,9% chorych utracono z obserwacji. Szczegółowe dane dotyczące przyczyn przedwczesnego zakończenia badania oraz leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu CLARITY (Giovannoni 2010 suplement i Cook 2011).

Etap badania	CLARITY		
	CLA 3,5 mg/kg	PBO	
Randomizacja (populacja ITT)	433	437	
Chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	430	435	
Wycofanie z badania	Ogółem	35 (8,1%)	57 (13,0%)†
	Brak skuteczności	5 (1,2%)	21 (4,8%)†
	AEs	5 (1,2%)	5 (1,1%)
	Naruszenie protokołu	4 (0,9%)	10 (2,3%)
	Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	8 (1,8%)	4 (0,9%)
	Zgon	1 (0,2%)	2 (0,5%)
	Inne [^]	12 (2,6%)	15 (3,4%)
Ukończenie badania (ukończenie 96 tyg. obserwacji)	398 (91,9%)	380 (87,0%)†	
Ukończenie leczenia, wszystkie cykle*	395 (91,2%)	377 (86,3%)†	
Przedwczesne zakończenie leczenia*	Ogółem	38 (8,8%)	60 (13,7%)†
	AEs	15 (3,5%)	9 (2,1%)
	Brak skuteczności/ progresja choroby	5 (1,2%)	24 (5,5%)†
	Naruszenie protokołu	5 (1,2%)	9 (2,1%)
	Utarta z obserwacji	2 (0,5%)	3 (0,7%)
	Zgon	1 (0,2%)	2 (0,5%)
Inne	10 (2,3%)	13 (3,0%)	

† różnica vs CLA 3,5 mg/kg mc. istotna statystycznie;

[^] innymi przyczynami przerwania leczenia były: związane z zatrudnieniem, przeprowadzka do innego stanu/państwa, brak możliwości uczestniczenia w regularnych wizytach w ośrodku badawczym, pomyłka w randomizacji, wyrażenie chęci przydziału do innego leczenia, chęć założenia rodziny, pogorszenie samopoczucia po rozpoczęciu badania, powody osobiste, brak zadeklarowanych powodów;

* dane z publikacji Cook 2011.

Ogółem 1326 pacjentów poddano randomizacji do wszystkich trzech grup badania CLARITY, 1184 (89,3%) ukończyło badanie, a 867 włączono do jego fazy wydłużonej – CLARITY EXTENSION (73,2% w okresie od 16 stycznia 2008 do 20 lipca 2009). Spośród nich 61 chorych uwzględniono w analizie oceny bezpieczeństwa w dodatkowym okresie obserwacji, a 806 przydzielono interwencję lub poddano re-randomizacji. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące udziału chorych w fazie EXTENSION, przy czym przedstawiono tylko informacje dla grup uwzględnionych w raporcie. Do grupy CP 3,5 mg/kg (CLA 3,5 mg/kg → placebo) włączono 98 chorych, a do grupy PC 3,5 mg/kg (placebo → CLA 3,5

mg/kg) – 244 pacjentów. Odpowiednio 90,8% i 93,0% pacjentów ukończyło całą fazę wydłużoną. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 76,5% i 81,1% chorych.

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu CLARITY EXTENSION (Giovannoni 2017).

Etap badania	CLARITY EXTENSION		
	CP 3,5 mg/kg	PC 3,5 mg/kg	
Randomizacja (populacja ITT)	98	244	
Chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	98	244	
Wycofanie z badania	Ogółem	9 (9,2%)	17 (7,0%)
	AEs	0 (0,0%)	2 (0,8%)
	Naruszenie protokołu	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	3 (3,1%)	4 (1,6%)
	Zgon	2 (2,0%)	0 (0,0%)
	Inne	4 (4,1%)	11 (4,5%)
	Otrzymanie terapii ratunkowej w trakcie 96-tyg. okresu badania	3 (3,1%)	1 (0,4%)
Ukończenie badania (96 tyg.)	89 (90,8%)	227 (93,0%)	
Włączenie do dodatkowego okresu oceny bezpieczeństwa (24 tyg.)	75 (76,5%)	198 (81,1%)	

W badaniu zastosowano poprawny sposób randomizacji, z wykorzystaniem systemu centralnego i komputerowo generowanych kodów randomizacyjnych z dynamiczną alokacją chorych w blokach po 6, umożliwiającą wprowadzenie zaślepienia przydziału chorych do grup. Dodatkowo podwójne zaślepienie uzyskano poprzez podawanie wszystkim uczestnikom jednakowej liczby tabletek (kladrybiny lub placebo) dla chorych w obrębie danego przedziału wagowego (dawkowanie wg masy ciała). W każdym ośrodku badawczym ocenę parametrów laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych wykonywał lekarz prowadzący, a ocena neurologiczna wykonywana była przez lekarza, który nie miał informacji o przydzielonej interwencji. Ocena MRI wykonywana była w centralnym ośrodku neurologicznym z utrzymaniem zaślepienia. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, braku jej zaślepienia, a także zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników uznano za niskie (szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration zawiera Tabela 9). Ryzyko błędu systematycznego wynikające z niekompletności wyników uznano za niskie: wyniki badania CLARITY dla populacji ITT zostały szczegółowo opublikowane – opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia

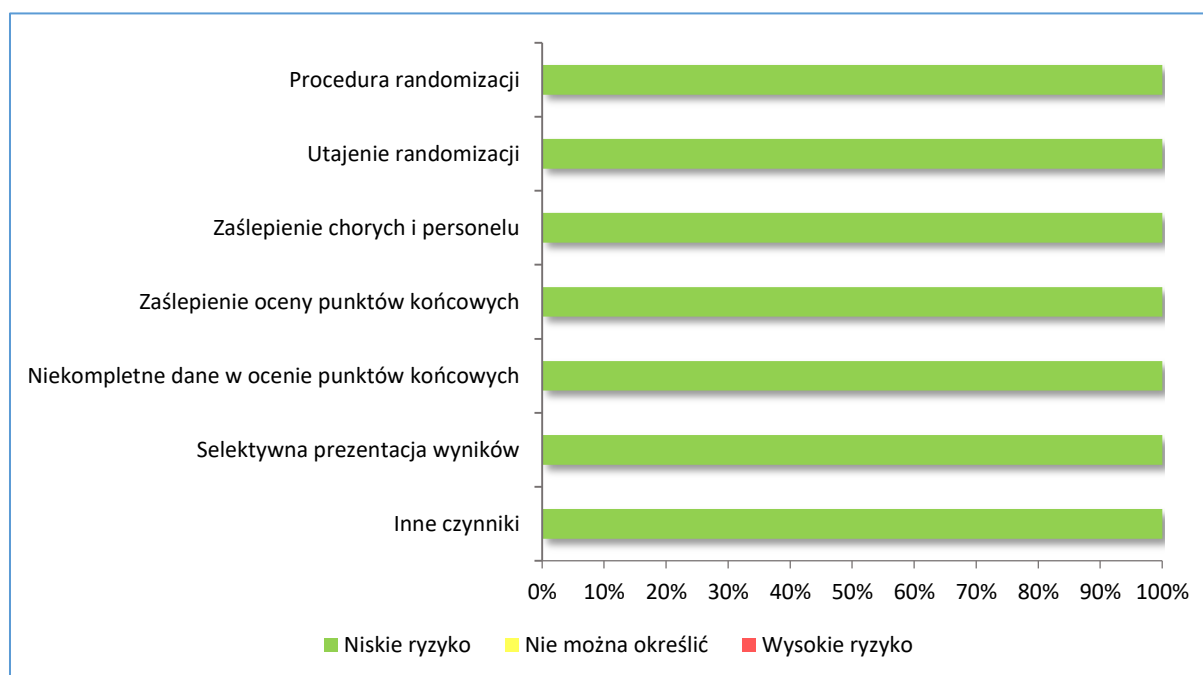
skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki. Ograniczenia dotyczą wyłącznie oceny jakości życia – której wyniki nie zostały przedstawione w publikacjach opisujących badanie CLARITY, a jedynie w materiałach NICE 2017 w sposób ograniczony (szczegółowo wyjaśniono w tabeli poniżej). Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie. Z obserwacji w badaniu CLARITY utracono 0,9% chorych z grupy placebo i 1,8% z grupy CLA 3,5 mg/kg, a odsetki chorych, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres obserwacji wyniosły odpowiednio 87,0% i 91,9%. Mimo różnicy w częstości wycofywania chorych z badania (9,1% vs 13,0%, CLA 3,5 mg/kg vs placebo), odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewystarczającej skuteczności, częściej odnotowywanej w grupie placebo (co wynika z wyższej skuteczności kladrybiny w tabletkach i byłoby trudne do uniknięcia). Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*; CLA 3,5 mg/kg vs PBO.

Badanie CLARITY + CLARITY EXTENSION		
Element oceny	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	w proporcji 1:1:1, centralna, komputerowa, alokacja dynamiczna względem ośrodków, blokowa (bloki 6-elementowe)	Poprawna – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	tak (centralna, komputerowa)	Alokacja poprawnie utajona – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych i personelu medycznego. Pacjenci w każdej z grup otrzymali tą samą liczbę tabletek (kladrybiny w tabletkach lub placebo imitujące kladrybinę).	Badanie podwójnie zaślepienie – niskie ryzyko <i>performance bias</i>
Rzuty choroby	Niezależny lekarz, nieznający przynależności chorych do grup oceniał wykonywał badania neurologiczne i określał, czy dane zdarzenie kliniczne spełniało kryteria definiujące rzut choroby.	Zaślepienie oceny istotnych punktów końcowych, w tym wyniku I-rzędowego (aktywność rzutowa) – niskie ryzyko <i>detection bias</i>
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niezależna, centralna, wystandaryzowana ocena wyników MRI w ośrodku neuroradiologicznym.	
AEs	Wyniki badań laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia oceniał lekarz prowadzący. Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń. Stopień ciężkości AEs określany był przez badaczy danego ośrodka. Wyniki testów laboratoryjnych stopniowano zgodnie z CTCAE	Brak jednoznacznej informacji o zaślepieniu lekarza wykonującego ocenę badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych – ryzyko <i>detection bias</i> niejasne
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Analizę skuteczności wykonano na populacji chorych, którzy poddani byli randomizacji. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, i dla których dostępne były wyniki z okresu <i>follow-up</i> (którzy ukończyli 96 tygodniowy okres obserwacji). Chorzy, którzy z jakiegokolwiek powodu przegrali leczenie zachęceni byli do jego kontynuacji, a ci z nich, którzy nie zdecydowali się na kontynuację, proszeni byli o uczestnictwo w wizycie w 96 tygodniu badania (ang. <i>early termination visit</i>).	Dla badania CLARITY opublikowano liczby i przyczyny chorych wycofanych z badania i obserwacji. Znaczny odsetek pacjentów wycofanych z badania, zwłaszcza z grupy kontrolnej (>10%) – co zwiększa ryzyko <i>attrition bias</i> . Z drugiej strony odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewystarczającej skuteczności, częściej odnotowywanej w grupie

Badanie CLARITY + CLARITY EXTENSION		
Element oceny	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	Z obserwacji w badaniu CLARITY utracono 0,9% chorych z grupy placebo i 1,8% z grupy CLA 3,5 mg/kg. Odsetki chorych, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres obserwacji wyniosły odpowiednio 87,0% i 91,9%.	placebo (co wynika ze skuteczności kładrybiny w tabletkach i byłoby trudne do uniknięcia)
	Z przeprowadzonego porównania listy punktów końcowych ocenianych w protokole badania i opublikowanych wyniku, że do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku w badaniu III fazy.	
Inne czynniki (other bias)	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badania CLARITY dla populacji ITT zostały szczegółowo opublikowane. Natomiast ocena jakości życia nie została przedstawiona w publikacjach dotyczących bezpośrednio badania CLARITY. W materiałach NICE 2017 (zespół ERGR, ang. Evidence Review Group Report) wymieniono kilka kwestionariuszy jakości życia, które zastosowano w badaniu CLARITY (MSQoL-54, EQ-5D-3L wraz ze skalą VAS, SF-36), nie przedstawiono szczegółowych wyników, tylko podano informacje o istotności zmian w obrębie poszczególnych kwestionariuszy. Ocena jakości życia została wykonana niezależnie (publikacja Afolabi 2017)	-
	Nie zidentyfikowano następujących, innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: oceny złożonych punktów końcowych, przedwczesnego przerwania badania ani możliwości zmiany interwencji na inną niż przypisana w wyniku randomizacji (cross-over nie był przewidziany).	-

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy; CLA 3,5 mg/kg vs PBO.



5.3 Charakterystyka włączonej populacji

5.3.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *CLARITY* włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) wg kryteriów McDonald'a z 2001 roku oraz obecnością charakterystycznych zmian w obrazowaniu MRI wg kryteriów Fazekas'a: ≥ 3 ogniska hiperintensywne w obszarach T2-zależnych i spełniające przynajmniej 2 z poniższych: wielkość > 5 mm, sąsiedowanie z częścią środkową komory, umiejscowione podnamiotowo.

Chorzy musieli mieć stwierdzony przynajmniej 1 rzut choroby w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Ale wystąpienie rzutu w okresie 28 dni przed włączeniem do badania stanowiło czynnik wykluczający.

Do badania włączano chorych uzyskujących punktację skali niepełnosprawności EDSS $\leq 5,5$.

Pacjenci mogli być wcześniej leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMDs, z ang. *Disease Modifying Drugs*), ale w przypadku niepowodzenia ≥ 2 DMDs nie mogli wziąć udziału w badaniu. Chorzy stosujący DMDs w terapii SM musieli je zakończyć przynajmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania *CLARITY*. Do badania nie włączano również chorych otrzymujących kiedykolwiek wcześniej terapię immunosupresyjną, a także stosujących w okresie 3 miesięcy przed włączeniem terapię opartą na cytokinach, immunoglobulinach dożylnych lub z wykonaną plazmaferezą w tym czasie.

Uzyskanie nieprawidłowych wyników badań hematologicznych (liczba płytek krwi lub neutrofilów poniżej dolnej granicy normy, liczba leukocytów równa połowie dolnej granicy normy) w okresie 28 dni przed włączeniem do badania stanowiło czynnik wykluczający.

Do badania nie włączano osób z zaburzeniami, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, takie jak choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV, obecna infekcja w czasie skryningu, czy nowotwór złośliwy w wywiadzie.

Kladrybina wykazuje działanie teratogenne (również po podawaniu tylko samcom – badania na zwierzętach), w związku z czym do badania nie włączano kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Ponadto bezwzględnie wymagano, aby kobiety stosowały powszechnie uznane metody antykoncepcyjne (z wyjątkiem kobiet w wieku pomenopauzalnym lub chirurgicznie wysterylizowanych). Również mężczyźni byli obligowani do stosowania odpowiedniej antykoncepcji, w celu uniknięcia zapłodnienia partne-

rek. W przypadku stwierdzenia ciąży w trakcie badania, pacjentka była natychmiast wykluczana i kontynuowano u niej obserwację pod kątem oceny bezpieczeństwa.

CLARITY EXTENSION nie było zaplanowanym wcześniej badaniem (*not pre-planned study*), w wyniku czego po zakończeniu badania *CLARITY* obecna była przerwa przed włączeniem do fazy wydłużonej (*gap period*), której mediana dla całej populacji wyniosła 40,3 tygodni. Chorzy, którzy otrzymywali interferon beta lub octan glatirameru w okresie przerwy musieli zakończyć jego stosowanie przynajmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem *CLARITY EXTENSION*.

Również przed rozpoczęciem fazy wydłużonej u pacjentów wykonywano ocenę parametrów laboratoryjnych – wymagano uzyskania prawidłowych wartości poszczególnych parametrów hematologicznych w okresie 28 dni przed planowaną pierwszą dawką interwencji. U chorych z nieprawidłowymi wynikami parametrów hematologicznych wykonywano ponowną ocenę po 1-2 tygodniach. W przypadku uzyskania nieprawidłowych wyników w dwóch kolejnych pomiarach u pacjenta stwierdzano brak możliwości podania zaślepionej interwencji w cyklu w danym roku.

Tabela 10. Kryteria selekcji chorych do badania *CLARITY* i *CLARITY EXTENSION*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CLARITY	
<ul style="list-style-type: none"> Zdiagnozowane RRMS wg kryteriów McDonald'a z 2001 roku (w dodatkowej publikacji Comi 2013 podano, że diagnoza spełniała zaktualizowane kryteria McDonald'a z 2005 roku) Zmiany chorobowe widoczne w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas'a^ ≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania ≤ 5,5 pkt w EDSS ≥ 3 mies. okresu wypłukiwania (<i>washout</i>) przed rozpoczęciem badania w przypadku stosowania DMD dla SM <p>Kryteria włączenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez kobiety (z wyjątkiem kobiet w wieku pomenopauzalnym lub chirurgicznie wysterylizowanych) Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez mężczyzn w celu uniknięcia zapłodnienia partnerek 	<ul style="list-style-type: none"> Niepowodzenie ≥ 2 DMD z powodu braku skuteczności Terapia immunosupresyjna w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania Terapia oparta na cytokinach, immunoglobulinach iv, plazmafereza w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania Liczba płytek krwi lub neutrofilii poniżej DGN oraz liczba leukocytów równa połowie DGN w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania Zaburzenia, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, w tym choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV Rzut choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania <p>Kryteria wykluczenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w ciąży lub karmiące piersią Nowotwór złośliwy w wywiadzie Utrzymująca się niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub trombocytopenia po stosowaniu terapii immunosupresyjnej w wywiadzie Nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych 28 dni przed włączeniem do badania

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba immunologiczna, która mogła mieć wpływ na profil bezpieczeństwa i skuteczności CLA • Zaburzone funkcje immunologiczne • Infekcja w czasie skryningu

CLARITY EXTENSION

- Ukończenie badania CLARITY
- Liczba limfocytów i innych parametrów hematologicznych w zakresie wartości prawidłowych w okresie 28 dni przed planowaną pierwszą dawką
- hemoglobina: 11,6-16,2 g/dl;
- całkowita liczba białych krwinek: 4,1-12,3 × 10³/μl;
- całkowita liczba limfocytów: 1,02-3,36 × 10³/μl;
- całkowita liczba neutrofilów: 2,03-8,36 × 10³/μl;
- liczba płytek krwi: 140-450 × 10³/μl
- U chorych z nieprawidłowymi wynikami parametrów hematologicznych wykonywano ponowną ocenę po 1-2 tygodniach.
- W przypadku uzyskania nieprawidłowego wyniku po raz kolejny (dla jakiegokolwiek parametru) u pacjenta stwierdzano brak możliwości podania zaślepionej interwencji w cyklu w danym roku.
- Jeśli wyniki drugiej oceny były prawidłowe (dla wszystkich parametrów), wyniki potwierdzano w trzeciej ocenie (prawidłowe wyniki dla wszystkich parametrów) przed 1 dniem badania. W przypadku nieprawidłowych wyników, ponowna ocena po 1-2 tygodniach. W przypadku uzyskania nieprawidłowego wyniku po raz kolejny (dla jakiegokolwiek parametru) u pacjenta stwierdzano brak możliwości podania zaślepionej interwencji w cyklu w danym roku
- Zakończenie terapii DMD (interferon beta, octan glatirameru), stosowanej w czasie przerwy (gap period) pomiędzy zakończeniem badania CLARITY a rozpoczęciem fazy wydłużonej, ≥ 3 miesiące przed pierwszym dniem fazy wydłużonej

[^] Kryteria Fazekas'a: ≥ 3 ogniska hiperintensywne w obszarach T2-zależnych i spełniające przynajmniej 2 z poniższych: wielkość > 5 mm, sąsiedowanie z częścią środkową komory, umiejscowienie podnamiotowo (Fazekas 1999).

5.3.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu CLARITY włączono 433 pacjentów do grupy CLA 3,5 mg/kg i 437 pacjentów do grupy PBO. Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem czasu trwania choroby (od pierwszego wystąpienia objawów), który w grupie CLA 3,5 mg/kg był krótszy – wynosił 7,9 lat w porównaniu do 8,9 lat w grupie placebo.

W badaniu uczestniczyli prawie wyłącznie pacjenci rasy białej, o średnim wieku 38 lat. Większą część włączonej populacji stanowiły kobiety (prawie 70%).

Okolo jedna trzecia chorych otrzymywała wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby (DMDs) – najczęściej stosowanymi lekami były: INF β-1a im. (Avonex, 11,2% pacjentów), INF β-1b sc. (Betaseron, 10,6% pacjentów), INF β-1a sc. (Rebif, 9,4% pacjentów) i octan glatirameru sc. (Copaxone, 6,5% pacjentów). Do programu lekowego kwalifikowani są zarówno chorzy po niepowodzeniu terapii DMD, jak i

pacjenci wcześniej nieleczeni, z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby. Duży odsetek chorych bez wcześniejszego leczenia nie zmniejsza więc wiarygodności zewnętrznej badania. Autorzy badania w kryteriach selekcji zaznaczyli, że wykluczano chorych nieskutecznie leczonych 2 lub więcej DMDs.

Do badania włączano chorych z punktacją EDSS $\leq 5,5$. Prawie 50% pacjentów miało 2-3 punkty, a około 20% 0-1 albo 4 lub więcej. Ogółem średni wynik skali wynosił 2,9 (SD: 1,3) w grupie placebo oraz 2,8 (SD: 1,2) w grupie kladrybiny w tabletkach.

Około 30% włączonej populacji miało 2 lub więcej rzutów w poprzednim roku. W kryteriach kwalifikacji do badania wymagano stwierdzenia przynajmniej jednego rzutu choroby w okresie poprzednich 12 miesięcy. Dodatkowo nie podano informacji o nasileniu rzutów. **Populacja włączona do badania CLARITY miała więc podobne nasilenie choroby jak definiowane w programie lekowym, w którym wymaga się obecności przynajmniej 1 rzutu podczas leczenia wymagającego leczenia sterydami.**

Dużą aktywność choroby (HDA, z ang. *High Disease Activity*),

wyjściowo stwierdzono u ok. 33% uczestników. Ze względu na niewielką liczebność takiej podgrupy wnioskowanie jest ograniczone – wyniki w tak zdefiniowanej podgrupie HDA dostępne były w publikacji *Giovannoni 2018* oraz w materiałach *NICE 2017*. Niemniej jednak, pomimo ograniczenia analiza w tej podgrupie została uznana za wiarygodną przez NICE, dodatkowo również EMA rekomenduje stosowanie leku w tej podgrupie chorych (z uwagi na niezaspokojone potrzeby leczenia chorych z dużą aktywnością SM).

Jeszcze mniejszy odsetek włączonej populacji stanowili chorzy z szybko postępującą, ciężką postacią choroby (RES, z ang. *Rapidly Evolving Severe*

– ok. 10%. Natomiast chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (SOT, z ang. *Suboptimal Treatment Response*),

– stanowili jedynie ok. 5% całej populacji. W materiałach NICE przedstawiono wyjściowe charakterystyki chorych z tych podgrup (

Tabela 13), jednak brak jest opublikowanych wyników oceny skuteczności dla tych podgrup. Ogółem wyjściowe charakterystyki chorych w obrębie tych podgrup odpowiadały większemu nasileniu choroby.

W badaniach rezonansu magnetycznego u 30% chorych stwierdzono obecność zmian T1 Gd+, średnia liczba takich zmian wyniosła 1,0 (SD: 2,7). Natomiast u około 90% chorych stwierdzane było ≥ 9 zmian T2, średnia liczba takich zmian 25,3 (SD: 16,3). Średnia objętość aktywnych zmian T2 wyniosła niecałe 15 ml, a średnia liczba hipointensywnych zmian T1 około 7. **W kryteriach kwalifikacji do programu lekowego wymagana jest obecność więcej niż jednej nowej zmiany Gd+ lub więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2 (w sumie ≥ 9 zmian).**

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji włączonej do badania CLARITY.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu CLARITY.

Wyjściowa charakterystyka		CLA 3,5 mg/kg N = 433	PBO N = 437
Wiek, średnia (SD), (zakres) [lata]		37,9 (10,3), (18-65)	38,7 (9,9), (18-64)
Liczba mężczyzn (%)		135 (31,2%)	149 (34,1%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]		68,1 (14,6)	70,3 (15,4)
Rasa, n (%)	biała	425 (98,2%)	429 (98,2%)
	czarna	2 (0,5%)	1 (0,2%)
	inne	6 (1,4%)	7 (1,6%)
Wcześniejsza terapia DMD, n (%)*		113 (26,1%)	142 (32,5%)
Średni czas trwania choroby od pierwszego wystąpienia objawów (SD), (zakres) [lata]		7,9 (7,2), (0,3-42,3)	8,9 (7,4), (0,4-39,5)
Wynik EDSS, n (%)	0	12 (2,8%)	13 (3,0%)
	1	75 (17,3%)	70 (16,0%)
	2	133 (30,7%)	127 (29,1%)
	3	108 (24,9%)	96 (22,0%)
	4	71 (16,4%)	83 (19,0%)
	≥ 5	34 (7,9%)	48 (11,0%)
	Średnia (SD)	2,8 (1,2)	2,9 (1,3)
Liczba rzutów w po-	≤ 1 rzut	303 (70,0%)	306 (70,0%)

Wyjściowa charakterystyka		CLA 3,5 mg/kg N = 433	PBO N = 437
przednim roku‡	2 rzuty	105 (24,2%)	110 (25,2%)
	≥ 3 rzuty	25 (5,8%)	21 (4,8%)
pacjenci ze zmianami, n (%)		138 (31,9%)	128 (29,3%)
Zmiany T1 Gd+^^	średnia liczba zmian (SD)	1,0 (2,7)	0,8 (2,1)
	mediana liczby zmian (zakres)	0 (0–32)	0 (0–27)
Zmiany T2^^	< 9 zmian, n chorych (%)	49 (11,3%)	41 (9,4%)
	≥ 9 zmian, n chorych (%)	384 (88,7%)	396 (90,6%)
	średnia liczba zmian (SD)	25,3 (16,3)	27,3 (17,7)
	mediana liczby zmian (zakres)	21 (2–89)	23 (3–134)
Objętość aktywnych zmian T2 [ml]^^^	≤ 5 ml, n chorych (%)	139 (32,1%)	116 (26,5%)
	> 5 ml, n chorych (%)	294 (67,9%)	321 (73,5%)
	średnia (SD)	14,828 (16,267)	14,288 (13,105)
	mediana (zakres)	9,659 (0,106–128,747)	10,141 (0,150–76,770)
Zmiany hipointensywne T1 (<i>hypointense lesion</i>)^^	pacjenci ze zmianami o wielkości mieszczącej się w obrębie 0–25 percentyla (%)	154 (35,6%)	149 (34,1%)
	pacjenci ze zmianami o wielkości mieszczącej się w obrębie > 75 percentyla (%)	86 (19,9%)	101 (23,1%)
	średnia liczba zmian (SD)	7,1 (8,2)	7,4 (8,0)
	mediana liczby zmian (zakres)	4 (0–48)	5 (0–44)
Chorzy z dużą aktywnością choroby – HDA (%)¥		140 (32,3%)	149 (34,1%)
Chorzy z dużą aktywnością choroby – HRA (%)¥		130 (30,0%)	131 (30,0%)
Chorzy z szybko postępującą, ciężką postacią choroby – RES (%)†		50 (11,5%)	41 (9,4%)
Chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie – SOT (%)†		19 (4,4%)	32 (7,3%)
Chorzy z dużą aktywnością choroby (%), dane z podgrupy z dostępnymi danymi do oceny NEDA^		99/402 (24,6%)	105/379 (27,7%)
Liczba rzutów w poprzednim roku, n (%)^	≤ 1	285/402 (70,9%)	268/379 (70,7%)
	≥ 2	117/402 (29,1%)	111/379 (29,3%)

* najczęściej stosowanymi lekami były: INF β-1a im. (*Avonex*, 11,2% pacjentów), INF β-1b sc. (*Betaseron*, 10,6% pacjentów), INF β-1a sc. (*Rebif*, 9,4% pacjentów) i octan glatirameru sc. (*Copaxone*, 6,5% pacjentów);

¥ dane z publikacji *Giovannoni 2018*;

† dane z publikacji *NICE 2017*;

‡ dane z publikacji *Comi 2013*;

^ dane z publikacji *Giovannoni 2011*, [REDACTED]

^^ dane z publikacji *Comi 2013*;

DMD – lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. *disease modifying drug*).

W okresie przerwy (*gap period*) po zakończeniu badania *CLATIRY*, a przed włączeniem do jego fazy wydłużonej – *CLARITY EXTENSION*, przeważająca większość pacjentów nie otrzymywała żadnej terapii DMD. Tylko 3 pacjentów (1,2%) otrzymywało DMDs w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do fazy wydłużonej, wszyscy stanowili uczestników grupy placebo w badaniu *CLARITY*. Wyjściowe charakterystyki chorych włączonych do *CLARITY EXTENSION* były podobne w obrębie wszystkich grup, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badania *CLARITY*, u których stwierdzono większe nasilenie choroby. W niniejszym raporcie opisano tylko dwie z pięciu grup – CP 3,5 mg/kg i PC 3,5 mg/kg (powody takiego postępowania wyjaśniono w rozdziałach powyżej).

Średni czas przerwy (*gap period*) między badaniami wyniósł 41,16 i 41,99 tygodni odpowiednio w grupach CP 3,5 mg/kg i PC 3,5 mg/kg, mediany 41,29 i 39,71 tygodni (zakres 0,1 do 118 tygodni). Rzuty choroby, które wystąpiły w okresie przerwy między badaniami nie były oceniane przez badacza – w grupie CP 3,5 mg/kg u 9,2% chorych stwierdzono rzut choroby w tym czasie, a w grupie PC 3,5 mg/kg u 18,9%.

W fazie wydłużonej brali udział chorzy, którzy ukończyli badanie *CLARITY*, w związku z czym średni wiek i średni czas trwania choroby były trochę dłuższe, natomiast średnia masa ciała, proporcja płci i odsetek pacjentów rasy białej nie zmieniły się.

Mediana wyniku EDSS była podobna do uzyskanego przed rozpoczęciem *CLARITY* – na początku fazy wydłużonej wyniosła 2,5 i 3,0 w grupach CP 3,5 mg/kg i PC 3,5 mg/kg. Podobnie średnia liczba zmian T1 Gd+ w grupie PC 3,5 mg/kg nie zmieniła się w porównaniu do grupy placebo z *CLARITY*, 0,77 vs 0,8. Zmianie natomiast uległa średnia liczba zmian T1 Gd+ w grupie CP 3,5 mg/kg, która była niższa niż w grupie CLA 3,5 mg/kg z *CLARITY* – odpowiednio 0,27 vs 1,0. Różnica ta wynika z faktu, że chorzy z tej grupy w badaniu *CLARITY* otrzymywali aktywną terapię (kladrybinę w tabletkach). Średnia liczba zmian hipointensywnych T1 oraz średnia objętość aktywnych zmian T2 zwiększyły się – z około 7 do ponad 13 dla liczby zmian hipointensywnych T1, oraz z ponad 14 ml do 18,57 i 16,43 ml odpowiednio w grupach CP 3,5 mg/kg i PC 3,5 mg/kg dla objętości aktywnych zmian T2. Wyjściowe charakterystyki populacji w badaniu *CLARITY EXTENSION* zebrano w tabeli poniżej, natomiast charakterystyki podgrup HDA, RES i SOT zawiera tabela poniżej.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu CLARITY EXTENSION.

Wyjściowa charakterystyka	CP 3,5 mg/kg N = 98	PC 3,5 mg/kg N = 244
Średni wiek (SD) [lata]	40,7 (10,7)	41,6 (9,6)
Liczba mężczyzn, n (%)	31 (31,6%)	88 (36,1%)
Chorzy rasy białej, n (%)	96 (98,0%)	240 (98,4%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	67,93 (14,89)	70,68 (15,56)
Wcześniejsze stosowanie DMD w okresie 3 mies. od 1 dnia EXTENSION, n (%)	0	3 (1,2%)
Liczba chorych stosujących DMD pomiędzy CLARITY a EXTENSION (%)*	2 (2,0%)	4 (1,6%)
Liczba chorych z rzutem pomiędzy CLARITY a EXTENSION (%)	9 (9,2%)	46 (18,9%)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]^	10,07 (6,74)	10,80 (6,80)
Mediana wyniku EDSS (zakres)	2,5 (0,0-6,5)	3,0 (0,0-6,5)
Średnia liczba zmian T1 Gd+ (SD)	0,27 (0,96)	0,77 (1,85)
Średnia (SD) objętość zmian T1 Gd+ [ml]	18,45 (68,14)	132,30 (415,18)
Średnia liczba (SD) zmian hipointensywnych T1	13,53 (13,39)	13,28 (14,35)
Średnia (SD) objętość zmian hipointensywnych T1 [ml]	2,39 (3,15)	2,31 (3,97)
Średnia (SD) objętość aktywnych zmian T2 [ml]	18,57 (19,05)	16,43 (13,81)
Średni czas przerwy (gap period) między badaniami (SD) [tygodnie]†	41,16 (26,13)	41,99 (27,47)
Mediana czasu przerwy między badaniami (zakres) [tygodnie]	41,29 (0,1-116,0)	39,71 (0,3-118,0)

* rzuty w czasie przerwy (gap period) nie były oceniane przez badacza (evaluating physician);

^ czas od pierwszego rzutu choroby;

† czas przerwy (gap period) pomiędzy data ostatniej wizyty w czasie okresu obserwacji w badaniu CLARITY a data randomizacji w CLARITY EXTENSION;

CP 3,5mg/kg: kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION;

CP 5,25 mg/kg: kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION;

CC 7 mg/kg: kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION;

CC 8,75 mg/kg: kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION;

PC 3,5 mg/kg: placebo w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z podgrup HDA, RES i SOT z badania CLARITY i CLARITY EXTENSION; na podstawie Giovannoni 2018 i NICE 2017.

Charakterystyka	CLARITY					CLARITY EXTENSION							
	CLA 3,5 mg/kg mc.				Bezpieczeństwo N = 442	PBO				CP 3,5 mg/kg mc.			
	HDA N = 140	HRA N = 130	RES N = 50	SOT N = 19		HDA N = 149	HRA N = 131	RES N = 41	SOT N = 32	Bezpieczeństwo N = 433	HDA N = 31	RES N = 13	SOT N = 4
Średnia wieku (SD) [lata]	36,3 (9,5)	36,5 (9,5)	33,4 (7,9)	34,7 (8,0)	37,8 (10,4)	37,1 (10,2)	36,7 (10,3)	33,3 (8,2)	38,0 (8,8)	38,7 (9,9%)	36,2 (11,3)	29,9 (9,4)	
Liczba mężczyzn (%)	38 (27,1%)	34 (26,2%)	14 (28,0%)	5 (26,3%)	135 (30,5%)	55 (36,9%)	49 (37,4%)	17 (41,5%)	10 (31,2%)	149 (34,4%)	8 (25,8%)	3 (23,1%)	
Wcześniejsze stosowanie DMD, n (%)	46 (32,9%)	36 (27,7%)	17 (34,0%)	19 (100,0%)	113 (25,6%)	56 (37,6%)	38 (29,0%)	10 (24,4%)	32 (100,0%)	130 (30,0%)	9 (29,0%)	4 (30,8%)	
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	3,94 (4,92)	3,90 (5,07)	2,9	5,8	4,65 (5,48)	4,75 (5,34)	4,51 (5,48)	3,9	7,6	5,20 (5,47)	2,2 (3,0)	2,3 (2,6)	bd. ^
Średni wynik EDSS (SD)	2,86 (1,32)	2,90 (1,33)	2,8 (1,4)	3,2 (1,5)	2,83 (1,26)	2,97 (1,35)	2,91 (1,37)	2,9 (1,4)	3,6 (1,6)	2,94 (1,31)	2,9 (1,5)	2,4 (1,6)	
Średnia liczba zmian T1 Gd+ (SD)	1,3 (3,5)	1,4 (3,6)	3,6 (5,6)	0,5 (0,8)	1,0 (2,7)	1,0 (2,8)	1,1 (3,0)	3,5 (4,6)	1,2 (2,1)	0,8 (2,1)	0,6 (1,6)	1,3 (2,3)	
Średnia liczba zmian T2 (SD)	25,2 (17,2)	14,67 (16,86)	31,6 (16,8)	26,6 (18,1)	25,4 (16,3)	29,9 (19,8)	30,0 (20,3)	36,8 (24,4)	35,7 (21,1)	27,4 (17,7)	34,0 (22,0)	33,1 (17,1)	

^ podano informację o braku możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na bardzo małą liczbę chorych w danej podgrupie.

5.4 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu CLARITY chorzy w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do grupy CLA 3,5 mg/kg lub do grupy PBO. W badaniu była obecna jeszcze grupa CLA 5,25 mg/kg, jednak ze względu na dawkowanie niezgodne z zaleceniami ChPL MAVENCLAD® 2018 nie była uwzględniona w raporcie (brak dodatkowej korzyści klinicznej związanej z podaniem większej dawki leku, przy pogorszeniu profilu bezpieczeństwa stosowania).

Leki podawano doustnie, w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Cykl obejmował dwa tygodnie leczenia, z dwoma podaniami leku, na początku pierwszego i drugiego miesiąca każdego cyklu. Chorzy otrzymywali więc lek w 1 i 5 tygodniu badania oraz w 48 i 52 tygodniu. Każdy tydzień leczenia trwał 4-5 następujących po sobie dni, podczas których pacjent otrzymywał 10 mg lub 20 mg (1 lub 2 tabletki) kladrybiny w tabletkach lub placebo w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Skumulowana dawka kladrybiny w tabletkach na jednego pacjenta w okresie 2 lat wynosiła 3,5 mg/ kg mc. Ze względu na obecność w badaniu grupy CLA 5,25 mg/kg, w grupie CLA 3,5 mg/kg pacjentom podawano również placebo, celem utrzymania zaślepienia wobec wszystkich dawek kladrybiny w tabletkach.

Wyniki badań laboratoryjnych każdego pacjenta były na bieżąco monitorowane, wykonywana była również ocena obrazowa MRI (w zaślepieniu sposób). W przypadku podejrzanego rzutu choroby, występującego pomiędzy wizytami kontrolnymi, chorzy byli proszeni o zgłoszenie się do ośrodka klinicznego w czasie do 7 dni od zaobserwowania objawów neurologicznych, celem obiektywnej oceny przez badacza. Po 24 tygodniu, chorzy, u których stwierdzono więcej niż jeden rzut choroby lub utrzymujący się wzrost wyniku EDSS, mogli otrzymać terapię ratunkową (*rescue therapy*) – podskórny interferon beta-1a, w dawce 44 µg, 3 x w tygodniu. Zgodnie z zaleceniami lekarza; w przypadku wystąpienia rzutu choroby podawano dożylnie glikokortykosteroidy.

W badaniu predefiniowano kryteria modyfikacji leczenia lub jego zakończenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Lekarz mógł zalecić czasowe wstrzymanie leczenia w przypadku wystąpienia AEs 3 stopnia, aż do uzyskania poprawy (stopień 1 lub 0). Wystąpienie trzeci raz tego samego AE o nasileniu 3 stopnia, AE o nasileniu 4 stopnia (w tym hematologiczne) lub AE 3 stopnia utrzymującego się mimo 4-tygodniowego wstrzymania leczenia skutkowało całkowitym zakończeniem leczenia. Zajęcie w ciężę skutkowało natychmiastowym zakończeniem badania, podobnie jak rozpoczęcie leczenia innym lekiem będącym w fazie badań, poważne naruszenie protokołu oraz niestosowanie się do zale-

ceń schematu terapii. Lekarz mógł zdecydować o wycofaniu z badania w dowolnym momencie, kierując się najlepszym interesem pacjenta.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniu CLARITY i CLARITY EXTENSION.

Badanie	CLA 3,5 mg/kg	PBO
	<u>Okres pierwszych 48 tyg.:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> 2 cykle CLA, w 1 i 5 tygodniu, następnie dwa cykle PBO w 9 i 13 tygodniu^a (łącznie od 8 do 20 dni aktywnego leczenia) 	
	<u>Kolejne 48 tyg.:</u>	
Leczenie oceniane	<ul style="list-style-type: none"> 2 cykle CLA, w 48 i 52 tygodniu (od 8 do 10 dni leczenia) <p>Cykl leczenia trwa 4-5 następujących po sobie dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (1 lub 2 tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała.</p> <p>Skumulowana dawka na jednego pacjenta w okresie 2 lat: 3,5 mg/kg mc.</p>	6 cykli PBO, równoległe z grupą CLA 3,5 mg/kg
	<u>Terapia ratunkowa (ang. rescue therapy):</u>	
Leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> INF β-1a sc. w dawce 44 μg, 3 × w tygodniu, po 24 tygodniu w razie wystąpienia > 1 rzutu lub trwałej, potwierdzonej progresji EDSS GKS iv. w przypadku wystąpienia rzutu, zgodnie z zaleceniami lekarza 	
CLARITY	<ul style="list-style-type: none"> Lekarz mógł zalecić <u>czasowe przerwanie leczenia</u> w przypadku: (dane z suplementu publikacji <i>Giovannoni 2010</i>) <ul style="list-style-type: none"> wystąpienia AEs 3 stopnia związanych z leczeniem, aż do uzyskania poprawy (stopień 1 lub 0) <u>Zakończenie leczenia:</u> (dane z suplementu publikacji <i>Giovannoni 2010</i>) <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie trzeci raz tego samego AE 3 stopnia lub AE 3 stopnia utrzymujące się mimo 4 tyg. wstrzymania leczenia lub wystąpienie toksyczności 4 stopnia (z wyjątkiem limfopenii) toksyczność hematologiczna 4 stopnia: stężenie hemoglobiny < 4,0 mmol/l (65 g/l); liczba białych krwinek < 1 × 10⁹/l; liczba płytek krwi < 25 × 10⁹/l; liczba limfocytów < 0,2 × 10⁹/l <u>Zakończenie badania:</u> (dane z publikacji <i>Cook 2011</i>) <ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie leczenia innym lekiem będącym w fazie badań, niestosowanie się do schematu leczenia i zaleceń (<i>non-compliance</i>), poważne naruszenie protokołu lekarz mógł zdecydować o wycofaniu z badania w dowolnym momencie, kierując się najlepszym interesem pacjenta ciąża (sugerowana kontynuacja obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa) 	
	<p>Chorzy, którzy ukończyli 2 lata badania CLARITY, w fazie wydłużonej CLARITY EXTENSION w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do otrzymania kładrybiny w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg albo do placebo, przy czym wszyscy chorzy z grupy placebo w CLARITY w fazie wydłużonej otrzymali kładrybinę w dawce 3,5 mg/kg.</p> <p>Wyróżniono 5 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> CP 3,5 mg/kg: kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION; CP 5,25 mg/kg: kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION; CC 7 mg/kg: kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 	
CLARITY EXTENSION		

Badanie	CLA 3,5 mg/kg	PBO
	mg/kg w CLARITY EXTENSION; <ul style="list-style-type: none"> • CC 8,75 mg/kg: kladrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION; • PC 3,5 mg/kg: placebo w CLARITY → kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION. W niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki grupy CP 3,5 mg/kg , która umożliwiła długoterminową ocenę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie kladrybiną, oraz wyniki grupy PC 3,5 mg/kg , która prezentuje efekt 2-letniego leczenia kladrybiną w dawce zgodnej z ChPL, 3,5 mg/kg. Nie przedstawiono szczegółowych wyników pozostałych grup (jedynie skomentowano te wyniki w porównaniu do grup z właściwym dawkowaniem), w których stosowano niezalecany przez ChPL schemat podawania kladrybiny w tabletkach.	
ChPL MAVENCLAD® 2018	Zalecana dawka całkowita produktu MAVENCLAD® to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3 i 4	

[^] placebo podawane celem utrzymania zaślepienia względem grupy CLA 5,25 mg, nie opisywanej w niniejszym raporcie.

Po zakończeniu badania *CLARITY*, chorzy mogli wziąć udział w jego fazie wydłużonej – *CLARITY EXTENSION*, w której byli poddawani ponownej randomizacji. Chorzy z grup kladrybiny w tabletkach (3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) mogli otrzymać kladrybinę 3,5 mg/kg lub placebo, natomiast wszyscy chorzy z grupy placebo zostali przydzieleni do leczenia kladrybiną 3,5 mg/kg. Łącznie wyróżniono 5 grup, jednak w niniejszym raporcie uwzględniono tylko dwie z nich:

- **CP 3,5 mg/kg:** kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* → placebo w *CLARITY EXTENSION*, która umożliwia długoterminową ocenę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie kladrybiną;
- **PC 3,5 mg/kg:** placebo w *CLARITY* → kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*, która prezentuje efekt 2-letniego leczenia kladrybiną w dawce 3,5 mg/kg u chorych nie otrzymujących wcześniej tego leku.

5.5 Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym badania *CLARITY* była częstość rzutów choroby w okresie 96 tygodni obserwacji, wyrażona jako Roczny wskaźnik rzutów (ARR, z ang. *Annualized Relapse Rate*). Dodatkowymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów bez rzutów oraz czas do pierwszego rzutu choroby i konieczność zastosowania leczenia ratunkowego. Oceniano ponadto utrzymującą się przez 3 miesiące progresję niepełnosprawności w skali EDSS oraz wyniki obrazowania MRI, a także jakość życia. W ramach analizy *post-hoc* oceniono również 6-miesięczną progresję w EDSS, złożony punkt końcowy okre-

ślony jako brak aktywności choroby (NEDA, ang. *No Evidence Of Disease Activity*), utratę objętości mózgu oraz zużycie zasobów. Definicje poszczególnych punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniu CLARITY.

Punkt końcowy (źródło definicji)	Definicja
Rzuty choroby (<i>Giovannoni 2010</i>)	<p>Rzut choroby definiowano jako zwiększenie o 2 punkty wyniku przynajmniej w jednej z podskal funkcjonalnych w rozszerzonej skali niepełnosprawności/niewydolności ruchowej skali EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale</i>) lub wzrost o 1 punkt w przynajmniej dwóch podskalach funkcjonalnych (z wyjątkiem zaburzeń czynności jelit lub pęcherza lub zaburzeń poznawczych), przy braku gorączki, utrzymującej się przynajmniej przez 24 godziny. Zdarzenie określające rzut musiało być poprzedzone przynajmniej 30-dniowym okresem stabilizacji klinicznej lub poprawy.</p> <p>Główny punkt końcowy stanowiła Roczny wskaźnik rzutów (ARR), dodatkowo oceniano także odsetek chorych wolnych od rzutów oraz czas do pierwszego rzutu choroby.</p>
Konieczność leczenia ratunkowego (<i>Giovannoni 2010</i>)	<p>Leczenie ratunkowe zdefiniowano jako możliwość zastosowania od 24 tygodnia terapii ratunkowej interferonem beta-1a w dawce 44 µg 3/tydzień[^], w przypadku chorych z więcej niż jednym rzutem choroby, lub w przypadku utrzymującej się progresji w EDSS.</p>
Utrzymująca się przez 3-miesiące (lub 6-miesiący) potwierdzona progresja niepełnosprawności w skali EDSS (<i>Giovannoni 2010, Giovannoni 2011</i>)	<p>Utrzymujące się przynajmniej przez 3 miesiące zwiększenie o przynajmniej 1 punkt wyniku EDSS, lub zwiększenie wyniku EDSS o przynajmniej 1,5 punktu, gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 0 (<i>Giovannoni 2010</i>).</p> <p>Definicja w publikacji <i>Giovannoni 2011</i> przedstawia bardziej szczegółowo kryteria progresji: zmiana o ≥ 1 punkt jeśli wyjściowy EDSS wynosił od 0,5 do 4,5 punktu, zmiana o ≥ 0,5 punktu jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił ≥ 5,0 punktów oraz zmiana o ≥ 1,5 punktu w przypadku gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 0.</p> <p>Ocenie poddano także czas do wystąpienia tego punktu końcowego.</p> <p>Dodatkowo w ramach analizy <i>post-hoc</i> rozpatrywano utrzymującą się 6-miesięczną progresję w EDSS.</p>
Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) (<i>Giovannoni 2011</i>)	<p>Ocena NEDA została wykonana <i>post-hoc</i> i przedstawiona w publikacji <i>Giovannoni 2011</i> w podgrupie chorych z możliwą oceną tego punktu końcowego</p> <p>Brak aktywności choroby był złożonym punktem końcowym definiowanym jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak rzutu choroby, • brak 3-miesięcznej (alternatywnie 6-miesięcznej) progresji według EDSS, • brak aktywności rezonansowej – brak nowych zmian w obrazie T1-zależnym ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego oraz brak nowych zmian w obrazie T2-zależnym
Aktywność choroby w obrazowaniu MRI (<i>Comi 2013</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • średnia liczba zmian na pacjenta na skan po okresie 96 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> ○ ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym (T1 Gd+); ○ aktywnych, w obrazie T2-zależnym; ○ łącznie aktywnych, niepowtarzalnych (CU, z ang. <i>combined unique</i>) – obejmująca nowe zmiany T1 Gd+ i/lub nowe T2 (nie ulegające wzmocnieniu lub powiększające się), bez podwójnego liczenia w obu kategoriach; ○ hipointensywnych w obrazie T1-zależnym; • średnia różnica w objętości zmian od pomiaru wyjściowego do 96 tygodni; • odsetek pacjentów bez nowych zmian <p>Ocenę skanów MRI przeprowadzono centralnie w sposób wystandaryzowany i zaślepiony</p>

Punkt końcowy (źródło definicji)	Definicja
Jakość życia (NICE 2017)	Ocenę jakości życia prowadzono przy użyciu kwestionariuszy MSQoL-54, EQ-5D-3L, EQ-5D VAS oraz kwestionariusza SF-36 (definicja według NICE 2017, w publikacji <i>Giovannoni 2010</i> nie przedstawiono szczegółów oceny jakości życia)
Utrata objętości mózgu (De Stefano 2018)	Zmiany w objętości mózgu wyrażone jako: <ul style="list-style-type: none"> • Procentowa utrata objętości mózgu (PBVC, z ang. <i>Percentage Brain Volume Change</i>) • Roczna procentowa utrata objętości mózgu (PBVC/y, z ang. <i>Annualized Percentage Brain Volume Change</i>)
Zużycie zasobów medycznych oraz z perspektywy społecznej (Ali 2012)	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia liczba dni hospitalizacji • Średnia liczba wizyt na SOR • Średnia liczba wizyt u lekarza • Średnia liczba wizyt domowych • Średnia liczba dni płatnej pomocy [dni/tydzień] • Średnia liczba godzin płatnej pomocy [godziny/dzień] • Liczba opuszczonych dni pracy przez opiekuna • Liczba opuszczonych dni pracy przez chorego • Liczba godzin pracy opuszczonych przez chorego [godziny/dzień] w przypadku niepełnego zatrudnienia • Produktywność [%] – ocena własna • Zużycie kortykosteroidów z powodu rzutów choroby

[^] w opracowaniu NICE 2017 podano, że pacjenci mogli otrzymać także inne leczenie ratunkowe, choć IFN beta-1a był preferowany: Rebif otrzymywało 85,7% chorych w CLA oraz 86,7% w PBO. Pozostałe dozwolone to GA, IFN beta-1b, natalizumab oraz mitoksantron.

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach poniżej. W ramach analizy porównano kladrybinę w tabletkach podawaną w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg (grupa CLA 3,5 mg/kg) z placebo (PBO), w miarę możliwości prezentując obliczenia własne oraz obliczenia wykonane przez autorów publikacji, co zostało odpowiednio zaznaczone w opisie.

W niniejszej analizie zaplanowano ocenę w ogólnej populacji badania *CLARITY*, oraz w podgrupie chorych z dużą aktywnością choroby, dla której dane przedstawiono w publikacji *Giovannoni 2018*, jednak tylko dla wybranych punktów końcowych i nie wszystkich podgrup chorych w ramach populacji z dużą aktywnością choroby. W związku z tym postanowiono poszerzyć analizę o dane opublikowane w ogólnodostępnym dokumencie NICE (*NICE 2017*), prezentującym wyniki prac komisji rozpatrującej wniosek firmy Merck o refundację kladrybiny w tabletkach, gdzie podano wyniki dla poszczególnych punktów końcowych w podgrupach chorych z dużą aktywnością choroby, a także informacje uzupełniające opublikowane wyniki. Przyjęto zasadę, że w pierwszej kolejności w niniejszej analizie uwzględniano opublikowane wyniki, a w przypadku braku dostępnych danych – wyniki przedstawione w *NICE 2017*. Źródło poszczególnych danych podano dla każdego z opisywanych punktów końcowych. Należy przy tym zaznaczyć, że autorzy publikacji *Giovannoni 2018* zaznaczyli, że z uwagi na zastosowaną metodę imputacji danych wyniki prezentowane w publikacji mogły różnić się od tych przedstawionych w głównej pu-

blikacji do badania *CLARITY* (w całej analizowanej populacji). Z tego względu obserwowano również różnice w stosunku do danych przedstawionych przez NICE, choć nie były one duże i wyniki dla tych samych punktów końcowych były bardzo zbliżone.

Badanie *CLARITY* posiadało również fazę dodatkową, opisaną w publikacji *Giovannoni 2017*, oznaczaną jako *CLARITY EXTENSION*, w której chorzy z badania *CLARITY* zostali ponownie poddani randomizacji do określonych grup leczenia i byli obserwowani przez kolejne 96 tygodni. W niniejszej analizie przedstawiono z tego badania wyniki dla chorych otrzymujących kladrybinę w zarejestrowanej skumulowanej dawce (3,5 mg/kg) i były to dwie grupy – chorzy otrzymujący kladrybinę w ramach badania podstawowego, a następnie placebo w fazie dodatkowej (grupa oznaczana jako CP 3,5 mg/kg), oraz grupę otrzymującą placebo w ramach badania podstawowego, a następnie kladrybinę w fazie dodatkowej (grupa oznaczana jako PC 3,5 mg/kg). Nie można było wyróżnić grupy otrzymującej placebo przez łączny okres obu badań. Dodatkowo, celem zobrazowania efektywności kladrybiny w tabletkach stosowanej przez 4 lata (skumulowana dawka 7,0 mg/kg, grupa CC 7,0 mg/kg), przedstawiono również wyniki dla chorych otrzymujących lek zarówno w badaniu *CLARITY*, jak również *CLARITY EXTENSION*, ale nie porównywano statystycznie tej grupy z pozostałymi. Wyniki przedstawiono obrazowo celem poszerzonej oceny czy wydłużenie leczenia przyniesie ewentualną dodatkową korzyść kliniczną.

5.5.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

Informacje odnośnie rocznego wskaźnika rzutów choroby u pacjentów biorących udział w badaniu *CLARITY* przedstawiono w tabeli poniżej. W głównej publikacji opisującej to badanie (*Giovannoni 2010*) przedstawiono informacje odnośnie wyników w całej analizowanej populacji badania (analiza ITT), natomiast informacje o wynikach w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) zaczerpnięto z publikacji *Giovannoni 2018* oraz dokumentu NICE (*NICE 2017*). Informacje odnośnie wyników w podgrupie RES przedstawiono w publikacji *Rammohan 2012* (chorzy z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku oraz z ≥ 1 zmianą Gd+ oraz ≥ 9 zmian w obrazie T2). Ocenę przeprowadzono po 96 tygodniach leczenia.

Tabela 16. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	N	ARR (95% CI)		Względne zmniejszenie ARR [^] CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p	RR (95% CI)
		CLA 3,5 mg/kg	PBO		
ITT (<i>Giovannoni 2010</i>)	433	0,14 (0,12; 0,17)	437 0,33 (0,29; 0,38)	57,3%, p < 0,001	0,42 (0,33; 0,53) **
HDA (<i>Giovannoni 2018</i>)	140	bd	149 0,47 (0,40; 0,57)	bd	0,33 (0,23; 0,48)

HDA (NICE 2017)	140	0,16 (0,12; 0,22)	149	0,46 (0,38; 0,55)	65,29%; p < 0,0001	0,35 (0,24; 0,50) **
HRA (Giovannoni 2018)	130	bd	131	0,50 (0,41; 0,60)	bd	0,32 (0,22; 0,47) **
RES (Rammohan 2012)	112	0,18 (bd.)	122	0,47 (bd.)	61,6%; p < 0,0001	bd.

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** wartości RR pochodzą z dokumentu NICE 2017;

^ różnica między ARR w grupie CLA 3,5 mg/kg oraz ARR w grupie PBO, podzielona przez wartość ARR w grupie placebo, wyrażona w %.

Ogółem, w wyniku terapii kladrybiną w dawce skumulowanej 3,5 mg obserwowana roczna częstość rzutów uległa istotnemu zmniejszeniu ($p < 0,001$) w stosunku do grupy placebo o 57,3% i wyniosła średnio 0,14 (95% CI: 0,12; 0,17) u chorych leczonych kladrybiną w porównaniu do 0,33 (95% CI: 0,29; 0,38) u pacjentów otrzymujących placebo: RR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,53).

Efekt ten był większy u **pacjentów z dużą aktywnością choroby**, gdzie względne zmniejszenie częstości rocznych rzutów wyniosło 65,29% i było znamienne statystycznie ($p < 0,0001$): RR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,48). Roczna częstość rzutów wyniosła 0,16 (95% CI: 0,12; 0,22) w grupie kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do 0,46 (95% CI: 0,38; 0,55) w grupie kontrolnej (placebo). W populacji RES (chorzy z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku oraz z ≥ 1 zmianą Gd+ oraz ≥ 9 zmian w obrazie T2), dla której wyniki przedstawiono w publikacji *Rammohan 2012*, uzyskane wyniki były podobne – roczny wskaźnik rzutów choroby wyniosła 0,18 vs 0,47 (kladrybina vs placebo), co przekładało się na istotne ($p < 0,0001$), około 62% zmniejszenie częstości rocznych rzutów choroby. Również podobne wyniki uzyskano w populacji HRA (chorzy z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku bez względu na leczenie): RR = 0,32 (95% CI: 0,22; 0,47).

Wyniki w podgrupach zbliżonych do populacji chorych z dużą aktywnością choroby wyróżnionych w publikacji *Rammohan 2012*

W publikacji *Rammohan 2012* przedstawiono również wyniki oceny średniorocznej liczby rzutów choroby w podgrupach, których definicje były zbliżone do definicji populacji chorych z dużą aktywnością choroby:

- chorzy z 2 rzutami w roku poprzedzającym badanie;
- chorzy z ≥ 3 rzutami choroby w roku poprzedzającym badanie;
- chorzy z ≥ 1 zmianą Gd+ w obrazie T1 (oraz co najmniej 1 rzutem w poprzedzającym roku zgodnie z kryteriami włączenia);

Wyniki oceny rocznego wskaźnika rzutów choroby w tych podgrupach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w wybranych podgrupach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (Rammohan 2012).

Analiza	N	ARR (95% CI)		PBO	Względne zmniejszenie ARR [^] CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p	RR (95% CI)
		CLA 3,5 mg/kg	N			
2 rzuty choroby w poprzednim roku	105	0,14 (bd.)	110	0,45 (bd.)	68,9% (bd.)	0,32 (0,21; 0,50); p < 0,001
≥ 3 rzuty choroby w poprzednim roku	25	0,23 (bd.)	21	0,67 (bd.)	65,7% (bd.)	0,34 (0,16; 0,73); p = 0,006
≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 (+≥ 1 rzut w poprzednim roku)	138	0,18 (bd.)	128	0,44 (bd.)	59,1% (bd.)	0,41 (0,29; 0,59); p < 0,001

Uzyskane wyniki były zbliżone do tych obserwowanych w populacji ITT oraz w populacji chorych z dużą aktywnością choroby – w każdej z podgrup roczny wskaźnik rzutów był istotnie mniejszy u chorych otrzymujących kladrybinę w porównaniu do chorych otrzymujących placebo – względne zmniejszenie ARR wyniosło od 59% do 69%: RR = 0,32 (95% CI: 0,21; 0,50), p < 0,001 w podgrupie z 2 rzutami w poprzednim roku, RR = 0,34 (95% CI: 0,16; 0,73), p = 0,006 w podgrupie z ≥ 3 rzutami w poprzednim roku oraz RR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,59), p < 0,001 w podgrupie chorych z ≥ 1 zmianą Gd+ w obrazie T1 (oraz z przynajmniej jednym rzutem w poprzednim roku, zgodnie z kryteriami włączenia).

Wyniki w pozostałych podgrupach wyróżnionych w publikacji Rammohan 2012

Poza podgrupami opisanymi powyżej, w publikacji Rammohan 2012 wyróżniono również następujące podgrupy, w których przedstawiono wyniki ARR ze względu na :

- Płeć (kobiety vs mężczyźni);
- Wiek (≤ 40 lat, > 40 lat);
- Czas trwania choroby przed włączeniem do badania (< 3 lata vs 3-10 lat vs > 10 lat);
- Wcześniejsze leczenie (nieleczeni DMD vs leczeni DMD);
- Wyjściowy wynik EDSS (< 3,5 punktów vs ≥ 3,5 punktów);
- Wyjściową objętość zmiany T2 (≤ mediany vs > mediany);

We wszystkich tych podgrupach stwierdzano zmniejszenie ARR w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo i w każdym z przeprowadzonych porównań odnotowano znamienne statystycznie wyniki.

Dodatkowo, analizę ze względu na wynik EDSS, wyjściową liczbę zmian Gd+ T1 oraz objętość zmian T2 przeprowadzono również wśród chorych z 1 rzutem choroby w roku poprzedzającym badanie, a także wśród chorych z niepowodzeniem wcześniejszych DMD (zarówno z powodu nietolerancji, jak również

braku odpowiedzi na leczenie). W tych podgrupach również odnotowano istotne statystycznie wyniki świadczące na korzyść kladrybiny w tabletkach, z wyjątkiem podgrupy chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie, gdzie różnice nie były znamienne statystycznie (prawdopodobnie z powodu małej liczebności grup, 25 vs 27 chorych), choć wciąż wskazywały liczbowo na korzyść kladrybiny w tabletkach.

Wyniki badania CLARITY EXTENSION

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące rocznej częstości rzutów (ARR) odnotowanej podczas fazy wydłużonej do badania CLARITY – CLARITY EXTENSION. Wyniki przedstawiono dla grupy otrzymującej placebo w ramach fazy podstawowej badania, a następnie kladrybinę w fazie rozszerzonej (grupa PC 3,5 mg/kg), oraz dla grupy otrzymującej kladrybinę w fazie podstawowej badania, a następnie placebo w fazie rozszerzonej (grupa CP 3,5 mg/kg). Dane dla populacji ogólnej badania CLARITY EXTENSION pochodziły z publikacji *Giovannoni 2017*, natomiast dane dla podgrupy chorych z dużą aktywnością choroby pochodziły z dokumentu *NICE 2017*.

Tabela 18. Roczna częstość rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY EXTENSION.

Analiza	ARR (97,5% CI)		Względne zmniejszenie ARR [^] , PC vs CP; p	RR (97,5% CI)
	PC (N = 244)	CP (N = 98)		
ITT (<i>Giovannoni 2017</i>)	0,10 (0,07; 0,13)	0,15 (0,09; 0,21)	31,50%	0,68 (0,42; 1,11); p = 0,078
HDA (<i>NICE 2017</i>)	bd.	0,14 (0,08; 0,26) ^{^^}	bd.	bd.

[^] różnica między ARR w grupie PC oraz ARR w grupie CP, podzielona przez wartość ARR w grupie CP, wyrażona w %;

^{^^} 95% CI.

W populacji ogólnej, roczny wskaźnik rzutów wyniósł 0,10 (97,5% CI: 0,09; 0,21) w grupie PC 3,5 mg/kg oraz 0,15 (97,5% CI: 0,09; 0,21) w grupie CP 3,5 mg/kg, więc były to wartości zbliżone do tych obserwowanych w grupie leczonej kladrybiną w ramach fazy podstawowej badania. Grupa przechodząca z placebo na kladrybinę w fazie wydłużonej charakteryzowała się mniejszą roczną częstością rzutów w porównaniu do grupy, która w fazie rozszerzonej otrzymywała placebo (zmniejszenie o 31,5%) choć w tej drugiej grupie ogólnie częstość rzutów była na niskim poziomie i nie było istotnych statystycznie różnic w stosunku średniorocznej liczby rzutów do tej obserwowanej w grupie CP, RR = 0,68 (97,5% CI: 0,42; 1,11), p = 0,078. Oznacza to, że efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w ciągu dwóch lat od podania ostatniej dawki leku utrzymywał się na podobnym poziomie, co w przypadku dwuletniego okresu z aktywnym podaniem leku.

W podgrupie chorych otrzymujących kładrybinę przez 4 lata (CC 7,0 mg/kg) roczny wskaźnik rzutów choroby wyniósł 0,10 (97,5% CI: 0,06; 0,13), a więc wynik liczbo zbliżony do tego obserwowanego zarówno w grupie PC, jak również w grupie CP – kontynuacja leczenia (niezalecana przez ChPL) nie przynosiła zatem dodatkowego efektu klinicznego.

W populacji chorych z dużą aktywnością choroby podano wyniki dla grupy otrzymującej leczenie w fazie podstawowej i nieleczonej w fazie rozszerzonej – roczna częstość rzutów utrzymywała się na niskim poziomie, zbliżonym do tego obserwowanego w podstawowej fazie badania: 0,14 (95% CI: 0,08; 0,26).

5.5.1.1 Pacjenci wolni od rzutów choroby

Dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych, którzy po 96 tygodniach badania pozostawali wolni od rzutu choroby, przedstawiono w tabeli poniżej. Informacje dla ogólnej populacji badania zaczerpnięto z publikacji *Giovannoni 2010*, natomiast dane dla populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) uzyskano z dokumentu *NICE 2017*. W tabeli, oprócz własnych obliczeń korzyści względnej oraz różnicy ryzyka utrzymania statusu wolnego od rzutu choroby, przedstawiono również podane przez autorów publikacji wartości OR obliczone dla tego porównania.

Tabela 19. Pacjenci wolni od rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT (<i>Giovannoni 2010</i>)	433	345 (79,7%) [^]	437	266 (60,9%) [^]	1,31 (1,20; 1,43) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,25) NNT = 6 (5; 8) p < 0,0001	2,53 (1,87; 3,43); p < 0,001
HDA (<i>NICE 2017</i>)	140	101 (72,1%) ^{^^}	149	69 (46,3%) ^{^^}	1,56 (1,27; 1,91) p < 0,0001	0,26 (0,15; 0,37) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	bd

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] dane z publikacji *Giovannoni 2010*; w dokumencie *NICE 2017* podano: chorzy z rzutem 82 (18,9%) vs 161 (36,8%), chorzy bez rzutu 327 (75,5%) vs 237 (54,2%), chorzy bez przydzielonej kategorii 24 (5,5%) vs 39 (8,9%);

^{^^} w dokumencie *NICE 2017* podano: chorzy z rzutem 30 (21,4%) vs 66 (44,3%), chorzy bez rzutu 101 (72,1%) vs 69 (46,3%), chorzy bez przydzielonej kategorii 9 (6,4%) vs 14 (9,4%);

Znaczna większość chorych otrzymujących kładrybinę (79,7%) pozostawała wolna od rzutów choroby w okresie 96 tygodni obserwacji, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten był dużo niższy i wynosił około 61%, co stanowiło znamiennej różnicę (p < 0,0001). Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutów choroby było więc wyższe o 31% u chorych leczonych kładrybiną wobec chorych leczonych placebo: RB = 1,31 (95% CI: 1,20; 1,43). Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 6 (95% CI: 5; 8), co oznacza że podanie kładrybiny w tabletkach zamiast placebo 6 chorym pozwala na uzyskanie jednego dodatkowego przypadku braku rzutów choroby w okresie 96 tygodni.

Wyniki te potwierdzały obliczenia autorów publikacji, wskazujące na ponad dwukrotnie wyższą szansę pozostania wolnym od rzutów choroby w przypadku terapii kladrybiną: OR = 2,53 (95% CI: 1,87; 3,43).

W populacji chorych z dużą aktywnością choroby efekt ten był większy. Pacjenci otrzymujący kladrybinę pozostawali w większości wolni od rzutów choroby, na poziomie zbliżonym do tego w populacji ogólnej badania (72,1%), podczas gdy w grupie kontrolnej jedynie 46,3% chorych pozostało wolnych od rzutów choroby. Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutu choroby po 96 tygodniach obserwacji było więc wyższe o 56% u chorych leczonych kladrybiną w porównaniu do tych otrzymujących placebo, RB = 1,56 (95% CI: 1,27; 1,91), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p < 0,0001$).

Wyniki badania CLARITY EXTENSION

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące pacjentów wolnych od rzutu choroby w trakcie badania CLARITY EXTENSION. Dane te pochodziły z publikacji *Giovannoni 2017* i dotyczyły jedynie ogólnej populacji.

Tabela 20. Prawdopodobieństwo uzyskania braku rzutu choroby. CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie CLARITY EXTENSION.

Analiza	PC		CP		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT (<i>Giovannoni 2017</i>)	244	180 (73,8%*)	98	68 (69,4%*)	1,06 (0,91; 1,24) p = 0,4275	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4205	1,27 (0,65; 2,47); p = 0,421

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych z brakiem rzutu choroby był stosunkowo duży w obu rozpatrywanych grupach: 73,8% w grupie PC oraz 69,4% w grupie CP. Nie wykazano by obserwowane różnice były znamienne statystycznie: RB = 1,06 (95% CI: 0,91; 1,24), $p = 0,4275$. Wskazuje to na utrzymujący się korzystny efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w czteroletnim okresie, w którym lek podawano maksymalnie przez 20 dni w pierwszych dwóch latach. Wyniki te potwierdzały również obliczenia ilorazu szans wykonane przez autorów publikacji – iloraz szansy uzyskania braku rzutu choroby w grupie PC w porównaniu do grupy CP wynosił OR = 1,27 (95% CI: 0,65; 2,47) i nie był to wynik znamieny statystycznie ($p = 0,421$).

W grupie chorych leczonych kladrybiną przez 4 lata (CC 7,0 mg/kg) odsetek był zbliżony do tego obserwowanego w grupach PC oraz CP i wyniósł 72,0% (134/186), zatem kontynuacja leczenia nie przynosiła dodatkowego efektu klinicznego.

5.5.1.2 Czas do pierwszego rzutu choroby

Informacje o czasie od randomizacji do stwierdzenia pierwszego rzutu choroby podano w tabeli poniżej, wykorzystując dane z publikacji *Giovannoni 2010* – analiza w populacji ITT badania *CLARITY*, dane z publikacji *Giovannoni 2018* – analiza w populacji HDA oraz dane z publikacji *NICE 2017* – dodatkowe informacje o wynikach w populacji HDA. Przedstawiono czas do wystąpienia rzutu choroby oraz odsetek osób z rzutem, a także obliczenia różnic między grupami (RR, HR).

Tabela 21. Czas do pierwszego rzutu choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	CLA 3,5 mg			PBO			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI);p
	N	czas^	n	N	czas^	n			
ITT (<i>Giovannoni 2010</i>)	433	13,4	88 (20,3%)*	437	4,6	171 (39,1%)*	0,52 (0,42; 0,65) p < 0,0001	-0,19 (-0,25; -0,13) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001	0,44 (0,34; 0,58); p < 0,001
HDA (<i>Giovannoni 2018</i>)	140	bd	bd	149	bd	bd	bd	Bd	0,37 (0,24; 0,58)
HDA (<i>NICE 2017</i>)	140	bd.	30 (21,4%)	149	bd.	66 (44,3%)	0,48 (0,34; 0,70) p < 0,0001	-0,23 (-0,33; -0,12) NNH = 5 (3; 9) p < 0,0001	0,40 (0,26; 0,61); p < 0,0001
HRA (<i>Giovannoni 2018</i>)	130	bd	bd	131	bd	bd	bd	Bd	0,38 (0,24; 0,60)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ 15 percentyl czasu do pierwszego rzutu choroby [mies.];

W populacji ogólnej badania *CLARITY* odnotowano znaczne wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszego rzutu choroby w przypadku zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo – 15 percentyl czasu do pierwszego rzutu wśród analizowanych chorych wyniósł odpowiednio dla tych grup 13,4 miesiący oraz 4,6 miesiąca. Ryzyko rzutu choroby w danym czasie było mniejsze o 56% u pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,58) i wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,001).

Efekt **wśród chorych z dużą aktywnością choroby** był liczbowo korzystniejszy – terapia kladrybiną znamienne (p < 0,0001) zmniejszała ryzyko rzutu choroby w danym czasie o ponad 60%, HR = 0,37 (95% CI: 0,24; 0,58).

5.5.1.3 Liczba rzutów choroby

W publikacji *Giovannoni 2010* przedstawiono informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, u których odnotowano określoną liczbę rzutów choroby w ciągu 96-tygodniowego okresu badania. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ryzyko wystąpienia określonej liczby rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Liczba rzutów	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
1	433	69 (15,9%)	437	109 (24,9%)	0,64 (0,49; 0,84) p = 0,0012	-0,09 (-0,14; -0,04) NNH = 12 (7; 28) p = 0,0009
2	433	13 (3,0%)	437	44 (10,1%)	0,30 (0,16; 0,55) p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,04) NNH = 15 (10; 27) p < 0,0001
3	433	5 (1,2%)	437	15 (3,4%)	0,34 (0,12; 0,92) p = 0,0333	-0,02 (-0,04; 0,00) NNH = 44 (24; 338) p = 0,0243
≥4	433	1 (0,2%)	437	3 (0,7%)	0,34 (0,04; 3,22) p = 0,3446	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3193

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość chorych, u których odnotowano rzut choroby, miała tylko jeden epizod w okresie 96 tygodni badania – dotyczyło to 69 (15,9%) chorych w grupie kladrybiny w tabletkach oraz 109 (24,9%) w grupie placebo. Dwa rzuty stwierdzano zdecydowanie rzadziej i odnotowano je u 13 (3,0%) chorych leczonych kladrybiną oraz u 44 (10,1%) chorych otrzymujących placebo, natomiast trzy rzuty choroby wystąpiły u odpowiednio 5 (1,2%) oraz 15 (3,4%) chorych. Cztery lub więcej rzutów choroby stwierdzano bardzo rzadko – u 1 (0,2%) pacjenta leczonego kladrybiną oraz u 3 (0,7%) otrzymujących placebo. W większości podgrup wykazano znamienne, korzystny efekt kladrybiny w tabletkach wobec placebo, z wyjątkiem podgrupy z czterema lub więcej rzutami choroby gdzie wyniki nie były istotne, lecz liczbowo zbliżone do wyników w pozostałych podgrupach – brak istotności mógł wynikać z bardzo niskiej częstości występowania 4 lub więcej rzutów choroby.

5.5.2 Konieczność stosowania leczenia ratunkowego

Dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych, u których zaistniała konieczność podania dodatkowego leczenia ratunkowego (podanie interferonu beta-1a 44 µg) z powodu wystąpienia więcej niż jednego rzutu lub utrzymującej się progresji w EDSS, zebrano w tabeli poniżej. Informacje dla całej populacji odnaleziono w głównej publikacji opisującej wyniki badania CLARITY (*Giovannoni 2010*), natomiast

informacje odnośnie populacji chorych z dużą aktywnością choroby odnaleziono w dokumencie *NICE 2017*.

Tabela 23. Ryzyko konieczności stosowania leczenia ratunkowego; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT (<i>Giovannoni 2010</i>)	433	11 (2,5%)	437	27 (6,2%)	0,41 (0,21; 0,82) p = 0,0114	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 28 (16; 107) p = 0,0083	0,40 (0,19; 0,81); p = 0,01
HDA (<i>NICE 2017</i>)	140	1 (0,7%)	149	14 (9,4%)	0,08 (0,01; 0,57) p = 0,0122	-0,09 (-0,14; -0,04) NNT = 12 (8; 27) p = 0,0005	bd

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych, którzy musieli skorzystać z leczenia ratunkowego był ponad dwukrotnie mniejszy w przypadku zastosowania kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do placebo: 2,5% vs 6,2%. Różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,0114$), a obliczone ryzyko względne wystąpienia konieczności leczenia ratunkowego w grupie kladrybiny w tabletkach wobec grupy placebo było o 59% mniejsze: RR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 28 (95% CI: 16; 107), co oznacza że lecząc 28 chorych kladrybiną zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku konieczności leczenia ratunkowego. W publikacji *NICE (NICE 2017)* podano dodatkowo czas trwania leczenia ratunkowego – wyniósł on średnio 199,23 (SD: 124,00) dni w grupie kladrybiny w tabletkach oraz 200,36 (SD: 137,55) w grupie placebo. Należy zaznaczyć, że dane w dokumencie *NICE* trochę się różniły w stosunku do publikacji *Giovannoni 2010* – podano w nim, że w populacji ogólnej leczenie ratunkowe stosowano u 14 (3,2%) chorych w CLA 3,5 mg/kg i u 30 (6,9%) w PBO, takie dane nie zmieniają wnioskowania (być może różnice wynikają z uwzględnienia w dokumencie *NICE* również innych leków ratunkowych poza interferonem, które mogły zostać podane niezgodnie z protokołem).

W populacji chorych z dużą aktywnością choroby tylko jeden (0,7%) chory z grupy kladrybiny w tabletkach wymagał leczenia ratunkowego, podczas gdy w grupie placebo takie leczenie konieczne było u 14 (9,4%) chorych. Ogólnie, wyniki w populacji z dużą aktywnością choroby wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. Ryzyko konieczności zastosowania leczenia ratunkowego było o 92% mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach w stosunku do grupy kontrolnej: RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,57), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p = 0,0122$). Lecząc 12 chorych kladrybiną zamiast placebo w danym czasie, unikniemy jednego dodatkowego przypadku konieczności zastosowania leczenia ratunkowego – NNT = 12 (95% CI: 8; 27). Średni czas leczenia ratunkowego wyniósł 522 dni w grupie kladrybiny w tabletkach, natomiast w grupie kontrolnej wynosił

202,43 dni – tak duże różnice wynikają z faktu, że w grupie kładrybiny w tabletkach był obecny jeden chory z leczeniem ratunkowym przez 522 dni, natomiast w grupie kontrolnej 14 chorych ze średnim czasem leczenia 202,43 dni.

5.5.3 Brak utrzymującej się 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

W badaniu *CLARITY* oceniano prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS, potwierdzonej w 3-miesięcznym okresie. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej. Informacje dotyczące populacji ogólnej badania (analiza ITT) pochodziły z głównej publikacji, *Giovannoni 2010*, natomiast informacje odnośnie wyników dla populacji chorych z dużą aktywnością RRMS uzyskano z dostępnego publicznie dokumentu *NICE 2017*. W tabeli przedstawiono obliczenia własne RB oraz RD, a także obliczenia OR pochodzące z analizowanej publikacji, przeprowadzone przez autorów badania.

Tabela 24. Brak 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS w okresie 96 tygodni; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT (<i>Giovannoni 2010</i>)	433	371 (85,7%) [^]	437	347 (79,4%) [^]	1,08 (1,01; 1,15) p = 0,0151	0,06 (0,01; 0,11) NNT = 16 (9; 80) p = 0,0144	1,55 (1,09; 2,22); p = 0,02
HDA (<i>NICE 2017</i>)	140	128 (91,4%) ^{^^}	149	110 (73,8%) ^{^^}	1,24 (1,11; 1,38) p = 0,0001	0,18 (0,09; 0,26) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w publikacji *NICE 2017* podano odsetek chorych z progresją (CLA 3,5 mg vs PBO), 62 (14,3%) vs 97 (22,2%), z potwierdzonym brakiem progresji: 344 (79,4%) vs 292 (66,8%) oraz chorych bez przydziału do jednej z tych kategorii 27 (6,2%) vs 48 (11,0%);

^{^^} w publikacji *NICE 2017* podano odsetek chorych z progresją (CLA 3,5 mg vs PBO), 12 (8,6%) vs 39 (26,2%), z potwierdzonym brakiem progresji: 116 (82,9%) vs 21 (14,1%) oraz chorych bez przydziału do jednej z tych kategorii 12 (8,6%) vs 21 (14,1%); w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji nie mieli progresji i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji – uzyskane odsetki są zbliżone do tych wynikających z analizy Kaplan-Meiera, które wyniosły 91,0% (95% CI: 84,7%; 94,8%) w grupie kładrybiny w tabletkach oraz 71,7% (95% CI: 63,4%; 78,5%) w grupie placebo.

W populacji ogólnej badania *CLARITY* chorzy leczeni kładrybiną pozostawali wolni od progresji w skali EDSS utrzymującej się przez przynajmniej 3 miesiące, znamienne częściej niż chorzy otrzymujący placebo – odsetki pacjentów bez tak zdefiniowanej progresji wyniosły 85,7% w grupie otrzymującej kładrybinę oraz 79,4% w grupie placebo. Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od 3-miesięcznej progresji EDSS było o 8% wyższe w grupie kładrybiny w tabletkach w stosunku do grupy placebo, co było znamienym statystycznie wynikiem: RB = 1,08 (95% CI: 1,01; 1,15), p = 0,0151. Lecząc 16 chorych kładrybiną zamiast podania placebo w okresie 96 tygodni, należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku chorego wolnego od 3-miesięcznej progresji według EDSS, NNT = 16 (95% CI: 9;

80). Obliczenia autorów badania wskazywały na ponad 50% zwiększenie szansy pozostania wolnym od 3-miesięcznej progresji według EDSS po zastosowaniu kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do placebo: OR = 1,55 (95% CI: 1,09; 2,22), co również było znamienym statystycznie wynikiem ($p = 0,02$).

W populacji HDA korzystny efekt kladrybiny w tabletkach był wyraźnie większy – 91,4% chorych otrzymujących ten lek pozostawało wolnych od 3-miesięcznej progresji według EDSS, w porównaniu do 73,8% chorych otrzymujących placebo, co było znamieną statystycznie różnicą ($p = 0,0001$). Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od tak zdefiniowanej progresji było wyższe w grupie kladrybiny w tabletkach o 24% w porównaniu z placebo, RB = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,38).

Wyniki badania CLARITY EXTENSION

Informacje o 3-miesięcznej progresji według EDSS uzyskano z publikacji *Giovannoni 2017* (populacja ogólna badania) oraz z dokumentu NICE (*NICE 2017*, dane dla populacji HDA) i dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY EXTENSION.

Analiza	PC		CP		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (97,5% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT (<i>Giovannoni 2017</i>)	244	185 (75,8%)	98	71 (72,4%)	1,05 (0,91; 1,21) $p = 0,5278$	0,03 (-0,07; 0,14) $p = 0,5232$	0,91 (0,48; 1,71); $p = 0,728$
HDA (<i>NICE 2017</i>)	bd.	bd.	31	27 (87,1%*) [^]	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji (2 [6,5%]) nie mieli jej i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji.

Liczba i odsetek chorych z brakiem 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w trakcie badania *CLARITY EXTENSION* były zbliżone w obu rozpatrywanych grupach – 75,8% u chorych otrzymujących w fazie podstawowej placebo a następnie kladrybinę w fazie dodatkowej (PC), oraz 72,4% u chorych otrzymujących w fazie podstawowej kladrybinę, a następnie placebo (CP) w trakcie kolejnych 96 tygodni fazy dodatkowej. Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie – RB = 1,05 (95% CI: 0,91; 1,21), $p = 0,5278$, co wskazuje na utrzymujący się efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach po zakończeniu leczenia. Autorzy podali również, obliczony metodą Kaplan-Meier'a, hazard względny wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności, który również wskazywał na brak różnic między analizowanymi grupami: HR = 0,91 (97,5% CI: 0,48; 1,71), $p = 0,728$.

W podgrupie chorych otrzymujących kladrybinę przez 4 lata (CC 7,0 mg/kg) odnotowano podobny odsetek chorych bez 3 miesięcznej progresji niepełnosprawności: 77,4% (144/186), kontynuacja leczenia (niezalecana przez ChPL) nie przynosiła zatem dodatkowego efektu klinicznego.

5.5.3.1 Czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące czasu do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności według EDSS. W przypadku populacji chorych z dużą aktywnością RRMS (populacja HDA), wykorzystano dane z publikacji *Giovannoni 2018* oraz z publikacji NICE (*NICE 2017*).

Tabela 26. Czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		HR (95% CI); p
	N	czas^^	N	czas^^	
ITT (<i>Giovannoni 2010</i>)	433	13,6	437	10,8	0,67 (0,48; 0,93); p = 0,02^
HDA (<i>Giovannoni 2018</i>)	140	bd.	149	bd.	0,28 (0,15; 0,54)
HDA (<i>NICE 2017</i>)	140	bd.	149	bd.	0,28 (0,15; 0,54); p = 0,0001
HRA (<i>Giovannoni 2018</i>)	130	bd.	131	bd.	0,28 (0,15; 0,54)

^ w dokumencie *NICE 2017* podano, że dla tego porównania wartość HR wyniosła 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,0011;

^^ 10百分yl czasu do pierwszego rzutu choroby [mies.]

W populacji ogólnej badania *CLARITY* czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności według EDSS był dłuższy w grupie kladrybin w tabletkach, w porównaniu do placebo – 10 percentyl obserwowanych wartości wyniósł 13,6 miesięcy wśród chorych leczonych kladrybiną oraz 10,8 miesięcy wśród chorych otrzymujących placebo. Ryzyko tak zdefiniowanej progresji w danym czasie było mniejsze o 33% po zastosowaniu kladrybin w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,93), co było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,02).

Dodatkowo oceniono również odsetek chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją po 96 tygodniach obserwacji w ramach badania *CLARITY* – wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Odsetek chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
ITT	433	62 (14,3%)*	437	90 (20,6%)*	0,70 (0,52; 0,93)	-0,06 (-0,11; -0,01)

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
(<i>Giovannoni 2010</i>)					p = 0,0157	NNH = 16 (9; 80) p = 0,0144
HDA (<i>NICE 2017</i>)	140	12 (8,6%)*	149	39 (26,2%)*	0,33 (0,18; 0,60) p = 0,0003	-0,18 (-0,26; -0,09) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych, odsetki chorych z progresją obliczono odejmując liczbę chorych bez progresji od całkowitej liczby chorych w danej grupie.

Odsetek chorych z progresją niepełnosprawności potwierdzoną w okresie 3 miesięcy był znamienne niższy w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo 14,3% vs 20,6%, RR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,93), NNH = 16 (95% CI: 9; 80), p = 0,0157.

W populacji chorych z dużą aktywnością choroby efekt leczenia kladrybiną był znacznie wyższy – leczenie kladrybiną w tabletkach zmniejszało ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji choroby według EDSS w danym czasie o 72%: HR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,54), co było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,0001 według danych *NICE 2017*).

Odsetek pacjentów z 3-miesięczną potwierdzoną progresją po 96 tygodniach leczenia w podgrupie chorych z HDA był istotnie mniejszy, 8,6% vs 26,2%, RR = 0,33 (95% CI: 0,18; 0,60), NNH = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0003.

5.5.4 Brak utrzymującej się 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

Ocena 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS została przeprowadzona w ramach dodatkowej analizy *post-hoc*. W doniesieniu konferencyjnym *Cook 2016* przedstawiono informacje o czasie do wystąpienia opisywanej progresji niepełnosprawności (HR), natomiast dane dotyczące całej populacji badania *CLARITY* oraz populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) odnaleziono w publikacji *NICE (NICE 2017)*. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Brak 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
ITT (<i>NICE 2017</i>)	433	394 (91,0%) [^]	437	368 (84,2%) [^]	1,08 (1,03; 1,14) p = 0,0025	0,07 (0,02; 0,11) NNT = 15 (9; 42) p = 0,0023
HDA (<i>NICE 2017</i>)	140	134 (95,7%) ^{^^}	149	118 (79,2%) ^{^^}	1,21 (1,11; 1,32) p < 0,0001	0,17 (0,09; 0,24) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w publikacji *NICE 2017* podano odsetek chorych z progresją (CLA 3,5 mg vs PBO), 39 (9,0%) vs 69 (15,8%), z potwierdzonym brakiem progresji: 363 (83,8%) vs 315 (72,1%) oraz chorych bez przydziału do jednej z tych kategorii 31 (7,2%) vs 53 (12,1%); w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji nie mieli progresji i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji – uzyskane odsetki są zbliżone do tych wynikających z analizy Kaplan-Meiera, które wyniosły 90,6% (95% CI: 87,4%; 93,1%) w grupie kladrybiny w tabletkach oraz 83,3% (95% CI: 79,3%; 86,6%) w grupie placebo.

^^ w publikacji *NICE 2017* podano odsetek chorych z progresją (CLA 3,5 mg vs PBO), 6 (4,3%) vs 31 (20,8%), z potwierdzonym brakiem progresji: 121 (86,4%) vs 96 (64,4%) oraz chorych bez przydziału do jednej z tych kategorii 13 (9,3%) vs 22 (14,8%); w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji nie mieli progresji i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji – uzyskane odsetki są zbliżone do tych wynikających z analizy Kaplan-Meiera, które wyniosły 95,5% (95% CI: 90,2%; 97,9%) w grupie kladrybiny w tabletkach oraz 77,7% (95% CI: 69,8%; 83,8%) w grupie placebo.

W publikacji *NICE 2017*, w populacji ITT odnotowano większy odsetek pacjentów bez 6-miesięcznej progresji choroby według EDSS w grupie otrzymującej kladrybinę, w porównaniu do grupy kontrolnej: 91% vs 84%. Dane te wskazują na wzrost prawdopodobieństwa pozostania wolnym od opisywanej progresji o 8%: RB = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,14), p = 0,0025. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 15 (95% CI: 9; 42), co oznacza, że lecząc 15 chorych kladrybiną zamiast placebo w okresie 96 tygodni zyskamy jeden dodatkowy przypadek uniknięcia 6-miesięcznej progresji choroby.

Efekt leczenia kladrybiną w tabletkach **w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA)** był zbliżony do tego w populacji ogólnej – około 96% chorych leczonych tym lekiem nie miało 6-miesięcznej progresji choroby – jednak w stosunku do placebo efekt terapeutyczny był wyższy niż w populacji ogólnej, z powodu mniejszego odsetka pacjentów wolnych od opisywanej progresji w grupie placebo (79%). Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od progresji choroby było o 21% większe u pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu z placebo, i różnice te były znamienne statystycznie (p < 0,0001): RB = 1,21 (95% CI: 1,11; 1,32). Lecząc 7 chorych kladrybiną zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia 6-miesięcznej progresji choroby, NNT = 7 (95% CI: 5; 11).

Wyniki badania *CLARITY EXTENSION*

W dokumencie *NICE 2017* odnaleziono dane dotyczące 6-miesięcznej progresji według EDSS. Podano jedynie odsetek chorych z brakiem 6-miesięcznej progresji choroby w grupie chorych otrzymujących kladrybinę w fazie podstawowej, a następnie placebo w fazie dodatkowej badania. Uzyskane dane dla populacji ogólnej oraz chorych z dużą aktywnością choroby zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY-EXTENSION*.

Analiza	CP	
	N	n (%)
ITT (<i>NICE 2017</i>)	98	85 (86,7%*)^

Analiza	CP	
	N	n (%)
HDA (<i>NICE 2017</i>)	31	27 (87,1%*) [^]

[^] w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji (8 [8,2%] w populacji ITT oraz 2 [6,5%] w populacji HDA) nie mieli jej i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji.

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji z dużą aktywnością choroby odsetek pacjentów bez stwierdzonej 6-miesięcznej progresji choroby był wysoki i wyniósł odpowiednio 86,7% oraz 87,1%.

5.5.4.1 Czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

Dane dotyczące czasu do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności według EDSS uzyskano z doniesienia konferencyjnego *Cook 2016*, natomiast w publikacji *Giovannoni 2018* oraz dokumencie *NICE 2017* przedstawiono informacje dotyczące tego punktu końcowego wśród chorych z dużą aktywnością choroby (HDA). Informacje te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		HR (95% CI); p
	N	czas	N	Czas	
ITT (<i>Giovannoni 2010</i>)	433	bd.	437	bd.	0,53 (0,36; 0,79); p = 0,0016
HDA (<i>Giovannoni 2018</i>)	140	bd.	149	bd.	0,18 (0,07; 0,43)
HDA (<i>NICE 2017</i>)	140	bd.	149	bd.	0,18 (0,08; 0,44); p = 0,0001
HRA (<i>Giovannoni 2018</i>)	130	bd.	131	bd.	0,18 (0,08; 0,44)

Terapia kladrybiną zmniejszyła o około połowę ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do podania placebo: HR = 0,53 (95% CI: 0,36; 0,79) i wynik ten był znamienny statystycznie (p = 0,0016). **W populacji z dużą aktywnością choroby (HDA)** wynik był znacznie lepszy, wskazując na około 72% zmniejszenie ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności: HR = 0,18 (95% CI: 0,07; 0,43), (p = 0,0001 według *NICE 2017*).

Dodatkowo, w tabeli poniżej, przedstawiono informacje o odsetku chorych ze stwierdzoną 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności.

Tabela 31. Odsetek chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
ITT (NICE 2017)	433	39 (9,0%)	437	69 (15,8%)	0,57 (0,39; 0,83) p = 0,0029	-0,07 (-0,11; -0,02) NNH = 15 (9; 42) p = 0,0023
HDA (NICE 2017)	140	6 (4,3%)	149	31 (20,8%)	0,21 (0,09; 0,48) p = 0,0002	-0,17 (-0,24; -0,09) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zarówno w populacji ITT, jak również w grupie HDA stwierdzono mniejszy odsetek chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, odpowiednio 9,0% vs 15,8% oraz 4,3% vs 20,8%. Różnice te były istotne, RR = 0,57 (95% CI: 0,39; 0,83), NNH = 15 (95% CI: 9; 42), p = 0,0029 w populacji ITT oraz RR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,48), NNH = 7 (95% CI: 5; 11), p = 0,0002 w populacji HDA.

5.5.5 Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA)

Informacje odnośnie tego złożonego punktu końcowego uwzględniającego brak oznak aktywności choroby (NEDA, z ang. *no evidence of disease activity*) w okresie 96 tygodni w ocenie klinicznej (brak rzutów choroby, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności) oraz w badaniach obrazowych (brak aktywnych zmian T1 Gd+ oraz T2 w MRI) przedstawiono w publikacji *Giovannoni 2011*. Szczegółowe kryteria dotyczące poszczególnych punktów końcowych wchodzących w skład NEDA przedstawiono w poszczególnych rozdziałach (przy czym tam ocenę wykonano w populacji ITT z imputacją danych), natomiast w publikacji *Giovannoni 2011* analizę NEDA wykonano dla populacji ogólnej z dostępnymi wynikami (analiza *per protocol*, PP).

Podstawowa ocena NEDA obejmowała jako składową, kryterium braku 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS. Autorzy publikacji przedstawili również wyniki analizy NEDA, gdy kryterium oceny progresji choroby oparto na braku 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS (oznaczono jako NEDA-6). Dane odnośnie wyniku w populacji ITT oraz w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) uzyskano z publikacji *NICE 2017*. Dane odnośnie pacjentów pozostających wolnych od aktywności choroby w trakcie badania *CLARITY* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Prawdopodobieństwo utrzymania braku aktywności choroby (NEDA) w ocenie klinicznej i rezonansowej w okresie 96 tygodni; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
PP, NEDA (Giovannoni 2011)	402	178 (44,3%)	379	60 (15,8%)	2,80 (2,16; 3,62) p < 0,0001	0,28 (0,22; 0,35) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	4,28 (3,05; 6,02); p < 0,0001
PP, NEDA-6 (Giovannoni 2011)	391	183 (46,8%)	363	63 (17,4%)	2,70 (2,10; 3,46) p < 0,0001	0,29 (0,23; 0,36) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	4,25 (3,03; 5,96); p < 0,0001
ITT, NEDA (Giovannoni 2018)	433	Bd	437	bd	bd	bd	4,46 (3,18; 6,26)
HDA, NEDA (Giovannoni 2018)	140	Bd	149	bd	bd	bd	7,82 (4,03; 15,19)
ITT, NEDA (NICE 2017)	433	174* (40,1%^)	437	55* (12,6%^)	3,19 (2,43; 4,19) p < 0,0001	0,28 (0,22; 0,33) NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001	bd
HDA, NEDA (NICE 2017)	140	61* (43,7%^)	149	10* (6,9%^)	6,49 (3,47; 12,16) p < 0,0001	0,37 (0,28; 0,46) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	bd
HRA, NEDA (Giovannoni 2018)	130	Bd	131	bd	bd	bd	8,02 (3,93; 16,35)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z analizy Kaplan-Meier'a.

W populacji PP, ocenianej w badaniu Giovannoni 2011 odsetek chorych wolnych od aktywności choroby (pacjenci uzyskujący status NEDA) był wyższy wśród chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 44,3% vs 15,8%. Wyniki były zbliżone, gdy w kryteriach NEDA wykorzystano definicję progresji niepełnosprawności utrzymującej się 6 miesięcy (46,6% vs 17,2%). Obliczona korzyść względna wskazywała na niemal trzykrotnie większe prawdopodobieństwo pozostania wolnym od aktywnej choroby podczas terapii kładrybiną w tabletkach, względem placebo: RB = 2,80 (95% CI: 2,16; 3,62) i wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,0001). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza że leczenie 4 chorych kładrybiną w tabletkach zamiast placebo będzie skutkowało uzyskaniem jednego dodatkowego przypadku utrzymania statusu NEDA. Obliczenia z wykorzystaniem alternatywnej definicji progresji niepełnosprawności (utrzymującej się 6-miesiący) dały podobne wyniki: RB = 2,70 (95% CI: 2,10; 3,46), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Iloraz szans obliczony przez autorów badania również był istotny statystycznie i wskazywał na korzyść kładrybiny w tabletkach: OR = 4,28 (95% CI: 3,05; 6,02), p < 0,0001 w analizie podstawowej, oraz OR = 4,25 (95% CI: 3,03; 5,96), p < 0,0001. Zbliżone wyniki odnotowano dla całej populacji ITT (Giovannoni 2018, NICE 2017), gdzie odsetek chorych utrzymujących status NEDA wyniósł 40,1% w grupie kładrybiny w tabletkach oraz 12,6% w grupie placebo – różnice były istotne

statystycznie ($p < 0,0001$) i wskazywały na ponad 3-krotnie większe prawdopodobieństwo utrzymania statusu NEDA podczas terapii kladrybiną: $RB = 3,19$ (95% CI: 2,43; 4,19), $NNT = 4$ (95% CI: 4; 5). Iloraz szans dla tego porównania, obliczony w ramach publikacji *Giovannoni 2018* również był znamieny statystycznie i wyniósł 4,46 (95% CI: 3,18; 6,26).

W populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA), efekt kladrybiny w tabletkach był znacznie większy – odsetek pacjentów z NEDA wyniósł 43,7% w grupie kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do 6,9% w grupie placebo, co było znamienym statystycznie wynikiem: $RB = 6,49$ (95% CI: 3,47; 12,16), $p < 0,0001$. Lecząc 3 chorych kladrybiną, zamiast podawać im placebo, zyskamy jeden dodatkowy przypadek uzyskania statusu NEDA, $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4). Iloraz szans uzyskania statusu NEDA dla porównania kladrybiny w tabletkach z placebo w tej podgrupie przedstawiono w publikacji *Giovannoni 2018* i wyniósł on 7,82 (95% CI: 4,03; 15, 19).

W publikacji *NICE 2017* przedstawiono również wyniki obliczeń hazardu względnego dla utrzymania statusu NEDA wśród chorych otrzymujących kladrybinę (odsetek chorych bez aktywności choroby w danym czasie), w porównaniu do placebo. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Hazard względny uzyskania statusu NEDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	HR (95% CI), CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p
ITT (NICE 2017)	2,21 (1,88; 2,61); $p < 0,0001$
HDA (NICE 2017)	2,86 (2,14; 3,81); $p < 0,0001$

Prawdopodobieństwo utrzymywania stanu braku aktywności klinicznej i rezonansowej choroby – NEDA było ponad dwukrotnie większe w grupie kladrybiny w tabletkach, niż w grupie placebo, zarówno w populacji ogólnej, $HR = 2,21$ (95% CI: 1,88; 2,61), jak i **w populacji z dużą aktywnością choroby**, $HR = 2,86$ (95% CI: 2,14; 3,81). W obu przypadkach obserwowane wyniki były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$).

Ocena składowych NEDA

W publikacji *Giovannoni 2011* przedstawiono dodatkowo wyniki dla poszczególnych składowych punktu końcowego NEDA, zarówno gdy w ocenie uwzględniano 3mCDP, jak również gdy uwzględniono 6mCDP. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej. Obliczenia dotyczą populacji *per protocol*.

Tabela 34. Wyniki oceny poszczególnych składowych NEDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Przedmiot oceny	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Ocena NEDA w oparciu o 3mCDP							
Brak rzutu choroby	409	327 (80,0%)	401	240 (59,9%)	1,34 (1,22; 1,47) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,26) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	2,69 (1,96; 3,68); p < 0,0001
Brak 3mCDP	407	349 (85,7%)	388	306 (78,9%)	1,09 (1,02; 1,16) p = 0,0116	0,07 (0,02; 0,12) NNT = 15 (9; 63) p = 0,0108	1,62 (1,12; 2,35); p = 0,0105
Brak zmian Gd+ w T1	422	368 (87,2%)	424	201 (47,4%)	1,84 (1,65; 2,05) p < 0,0001	0,40 (0,34; 0,46) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001	8,14 (5,73; 11,57); p < 0,0001
Brak aktywnych zmian w obrazie T2	422	261 (61,8%)	424	117 (27,6%)	2,24 (1,89; 2,66) p < 0,0001	0,34 (0,28; 0,41) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	5,34 (3,60; 7,91); p < 0,0001
Brak zmian w obrazie MRI [^]	422	253 (60,0%)	424	108 (25,5%)	2,35 (1,96; 2,82) p < 0,0001	0,34 (0,28; 0,41) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	5,52 (3,68; 8,27); p < 0,0001
Brak rzutu oraz 3mCDP	404	296 (73,3%)	382	205 (53,7%)	1,37 (1,22; 1,52) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,26) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001	2,39 (1,77; 3,23), p < 0,0001
Brak rzutu oraz zmian w obrazie MRI [^]	405	198 (48,9%)	398	69 (17,3%)	2,82 (2,23; 3,57) p < 0,0001	0,32 (0,25; 0,38) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001	4,60 (3,32; 6,37); p < 0,0001
Brak 3mCDP oraz zmian w obrazie MRI [^]	404	210 (52,0%)	382	76 (19,9%)	2,61 (2,09; 3,26) p < 0,0001	0,32 (0,26; 0,38) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001	5,19 (3,35; 8,04); p < 0,0001
Ocena NEDA w oparciu o 6mCDP							
Brak 6mCDP (<i>Giovannoni 2011</i>)	393	358 (91,1%)	366	310 (84,7%)	1,08 (1,02; 1,13) p = 0,0076	0,06 (0,02; 0,11) NNT = 16 (10; 57) p = 0,0069	1,87 (1,19; 2,94); p = 0,0064
Brak rzutu oraz brak 6mCDP	393	305 (77,6%)	366	214 (58,5%)	1,33 (1,20; 1,47) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,26) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001	2,50 (1,82; 3,43); p < 0,0001
Brak 6mCDP oraz zmian w obrazie MRI [^]	391	215 (55,0%)	363	76 (20,9%)	2,63 (2,11; 3,27) p < 0,0001	0,34 (0,28; 0,41) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	5,71 (3,67; 8,88); p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] brak zmian w obrazie MRI definiowano jako brak nowych zmian Gd+ w obrazie T1 oraz brak aktywnych zmian w obrazie T2.

Poszczególne składowe oceny NEDA wskazywały na korzyść kładrybiny w tabletkach w porównaniu z placebo w każdym z wyróżnionych punktów końcowych, a uzyskane wyniki były znamienne statystycznie – ogółem, lek istotnie zwiększał prawdopodobieństwo pozostania bez rzutu choroby, bez progresji choroby oraz bez zmian w obrazie MRI.

W publikacji *Giovannoni 2011* odnotowano większy odsetek pacjentów bez utrzymującej się 6mCDP w grupie otrzymującej kładrybinę, w porównaniu do grupy kontrolnej: 91% vs 84%. Dane z publikacji *Giovannoni 2011* wskazują na wzrost prawdopodobieństwa pozostania wolnym od 6mCDP o 8%: RB = 1,08 (95% CI: 1,02; 1,13), co było znamiennej statystycznie wynikiem ($p = 0,0076$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 16 (95% CI: 10; 57), co oznacza, że lecząc 16 chorych kładrybiną zamiast placebo w okresie 96 tygodni zyskamy jeden dodatkowy przypadek uniknięcia 6mCDP.

Wyniki w podgrupach o dużej aktywności wyróżnionych w publikacji *Giovannoni 2011*

W publikacji *Giovannoni 2011* przedstawiono również wyniki dla różnych podgrup, wyróżnionych w oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów. Spośród tych podgrup wybrano i przedstawiono wyniki dla trzech, których charakterystyka wskazywała na spełnienie definicji choroby o dużej aktywności – zgodnie z definicjami przyjętymi w niniejszej analizie. Były to następujące podgrupy:



Wyniki dla powyższych podgrup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Prawdopodobieństwo utrzymania braku aktywności choroby (NEDA) w ocenie klinicznej i rezonansowej w okresie 96 tygodni, analiza w wybranych podgrupach o dużej aktywności choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY (Giovannoni 2011)*.

Przedmiot oceny	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
≥ 2 rzuty choroby w poprzednim roku	117	55 (47,0%)	111	11 (9,9%)	4,74 (2,62; 8,58) $p < 0,0001$	0,37 (0,26; 0,48) NNH = 3 (3; 4) $p < 0,0001$	8,06 (3,92; 16,58); $p < 0,0001$
≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 (≥ 1 rzut w poprzednim roku)	130	33 (25,4%)	119	4 (3,4%)	7,55 (2,76; 20,68) $p < 0,0001$	0,22 (0,14; 0,30) NNH = 5 (4; 8) $p < 0,0001$	9,78 (3,35; 28,58); $p < 0,0001$
[Redacted]	99	46 (46,5%)	105	11 (10,5%)	4,44 (2,44; 8,06) $p < 0,0001$	0,36 (0,25; 0,47) NNT = 3 (3; 5) $p < 0,0001$	7,42 (3,54; 15,53); $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Uzyskane wyniki w każdej z podgrup wskazywały na znamiennej korzyść kładrybiny w tabletkach względem placebo w utrzymywaniu statusu NEDA, przy czym wyniki były liczbowo wyższe (silniejszy efekt

kladrybiny w tabletkach) w porównaniu z populacją ogólną badania i jednocześnie zbliżone do wyniku dla populacji HDA przedstawionego w dokumencie *NICE 2017*.

W grupie chorych z RES, tj. [REDAKTED], odsetek pacjentów z NEDA wyniósł 43,7% w grupie kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do 6,9% w grupie placebo, co było znamienym statystycznie wynikiem: RR = 4,44 (95% CI: 2,44; 8,06), $p < 0,0001$. Lecząc 3 chorych kladrybiną w tabletkach, zamiast podawać im placebo, zyskamy jeden dodatkowy przypadek uzyskania statusu NEDA, NNT = 3 (95% CI: 3; 5). Obserwowany wynik został również potwierdzony w analizie autorów badania, którzy przedstawili wynik OR dla tego porównania – kladrybina ponad 7-krotnie zwiększała szansę utrzymania statusu NEDA względem placebo w grupie RES, OR = 7,42 (95% CI: 3,54; 15,53), $p < 0,0001$.

Wyniki w pozostałych podgrupach wyróżnionych w publikacji *Giovannoni 2011*

Autorzy publikacji *Giovannoni 2011* przeprowadzili szeroką analizę dodatkową statusu NEDA w wyróżnionych następujących podgrupach:

- względem wieku: ≤ 40 lat vs > 40 lat;
- wcześniejszego leczenia: brak terapii DMD vs wcześniejsza terapia DMD;
- czasu trwania choroby: < 3 lat vs 3-10 lat vs > 10 lat;
- wyniku EDSS: $\leq 3,0$ punktów vs $\geq 3,5$ punktów;
- objętości zmian T2: 0-25 percentyl vs 26-50 percentyla vs 51-75 percentyla vs > 75 percentyla.

Zaznaczyć należy, że we wszystkich tych podgrupach wyróżnionych w ramach publikacji *Giovannoni 2011* nie przedstawionych w niniejszej analizie również wykazano znamienne większą efektywność kladrybiny w tabletkach względem placebo, co potwierdza wnioskowanie wynikające z analizy głównej.

W publikacji zaznaczono, że istotnie korzystny efekt kladrybiny w tabletkach nad placebo odnotowano już po 24 tygodniach od podania leku (kladrybina vs placebo: po 24 tygodniach OR = 3,31 [95% CI: 2,46; 4,46], po 48 tygodniach OR = 3,80 [95% CI: 2,77; 5,22]). Około 2/3 chorych leczonych kladrybiną w tabletkach, którzy byli wolni od aktywnej choroby po 24 tygodniach leczenia, oraz około 80% chorych wolnych od aktywnej choroby po 48 tygodniach leczenia, pozostało wolnych od aktywnej choroby do 96 tygodnia obserwacji. Wyniki te sugerują, że status NEDA na wczesnym etapie leczenia (przed kolejnym podaniem kladrybiny w tabletkach w 48 tygodniu) może być dobrym czynnikiem predykcyjnym statusu NEDA w późniejszym okresie.

Wyniki badania CLARITY EXTENSION

W poniższej tabeli zestawiono wyniki z badania CLARITY EXTENSION dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących brak aktywności choroby według kryteriów NEDA (dane uzyskano z publikacji NICE 2017). W publikacji przedstawiono odsetek oszacowany metodą Kaplan-Meiera, dla braku aktywności według kryteriów NEDA opartych o 3mCDP wśród chorych otrzymujących kładrybinę w fazie podstawowej badania oraz placebo w fazie dodatkowej (grupa CP).

Tabela 36. Brak aktywności choroby (NEDA); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY EXTENSION.

Badanie	CP	
	N	% KM (95% CI)
ITT (NICE 2017)	98	32,6 (23,20; 42,15)
HDA (NICE 2017)	31	34,9 (18,3; 52,0)

Odsetek chorych bez aktywności choroby był zbliżony w populacji ogólnej oraz **w populacji chorych z HDA** i wyniósł odpowiednio 32,6% (95% CI: 23,20%; 42,15%) oraz 34,9% (95% CI: 18,3%; 52,0%).

5.5.6 Aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI

Wyniki odnośnie punktów końcowych związanych z obrazowaniem MRI i oceną rezonansową aktywności choroby przedstawiono szczegółowo w publikacji Comi 2013. Ocena obrazów MRI była przeprowadzana centralnie, w sposób wystandaryzowany i zaślepiony. Punkty końcowe dotyczące oceny MRI uznane zostały jako dodatkowe i obejmowały:

- średnią liczbę zmian u danego pacjenta w skanie po okresie 96 tygodni:
 - 1) ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym (T1 Gd+);
 - 2) aktywnych, w obrazie T2-zależnym;
 - 3) łącznie aktywnych, niepowtarzalnych (CU, z ang. *combined unique*) – nowe zmiany T1 Gd+ i/lub nowe T2 (nie ulegające wzmocnieniu lub powiększające się), bez podwójnego liczenia w obu kategoriach;
 - 4) hipointensywne w obrazie T1-zależnym;
- średnie zmniejszenie objętości zmian od pomiaru wyjściowego do 96 tygodni;
- odsetek pacjentów bez nowych zmian w obrazowaniu T2-zależnym.

Wyniki MRI były dostępne dla 94,0% chorych w tygodniu 24, 90,4% w tygodniu 48 oraz 85,7% w tygodniu 96, liczby te były zbalansowane między grupami. Brakujące dane wyjściowe, lub brakujące dane z jednego z punktów oceny w trakcie badania były imputowane medianą wyniku dla wszystkich pacjentów w danym punkcie czasowym. Brakujące dane dla oceny braku zmian w obrazie MRI w danym punkcie czasowym imputowano w następujący sposób: odsetek pacjentów ze znanym statusem po 96 tygodniach dla wszystkich grup interwencji łącznie mnożono przez liczbę chorych z brakującym wynikiem w danej grupie leczenia; uzyskaną wartość następnie zaokrąglano do najbliższej całkowitej wartości i tą liczbę chorych przydzielano losowo do statusu brak/obecność zmian.

Ocena dotyczyła głównie obecności zmian w obrazie T1-zależnym, ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu (T1 Gd+), obecności aktywnych zmian w obrazach T2-zależnych, obecności ogólnie unikatowych zmian chorobowych (CU, z ang. *Combined Unique*) oraz obecności zmian hipointensywnych w obrazie T1-zależnym. W publikacji *Comi 2013* podano również zmianę od wartości wyjściowej w objętości zmian chorobowych widocznych w obrazie T2-zależnym. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (publikacja *Comi 2013*).

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg (N = 433)	PBO (N = 437)	Względne zmniejszenie [^] , CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p	MD (95% CI); CLA 3,5 mg/kg vs PBO
Średnia liczba zmian (LSM)/pacjenta/skan (SD) po 96 tygodniach				
Zmiany T1 Gd+	0,12 (1,04*)	0,91 (1,05*)	85,7%; p < 0,001	-0,78 (-0,92; -0,65)
Aktywne zmiany w T2	0,38 (1,46*)	1,43 (1,25*)	73,4%; p < 0,001	-1,05 (-1,22; -0,87)
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,43 (1,66*)	1,72 (1,67*)	74,4%; p < 0,001	-1,28 (-1,49; -1,08)
Zmiany hipointensywne w T1	6,73 (2,50*)	6,93 (2,51*)	2,9%; p < 0,001	-0,20 (-0,51; 0,12)
Zmniejszenie objętości zmian T2 [ml] po 96 tygodniach badania				
Zmiana objętości aktywnych zmian w obrazie T2	-2,248 (6,99)	-1,813 (7,02*)	24,0%; p < 0,001	-0,435 (-1,322; 0,453)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obliczane jako różnica placebo - kładrybina podzielona przez wartość w grupie placebo.

Ogółem, analizując łączną populację badania *CLARITY* po 96 tygodniach, u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach obserwowano znamienne zmniejszenie w wartościach wszystkich parametrów MRI oceniających aktywność rezonansową choroby w porównaniu do placebo. Autorzy zaznaczyli, że

poprawa w obrazie MRI była już widoczna w czasie pierwszego pomiaru w ramach badania, po 24 tygodniach, co było zgodne z wynikami klinicznymi.

Największe zmniejszenie odnotowano w przypadku nowych zmian T1 Gd+, w grupie kladrybiny w tabletkach ich liczba była istotnie ($p < 0,001$) mniejsza o 85,7% w porównaniu z placebo; różnica pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła średnio -0,78 zmiany/pacjenta/skan (95% CI: -0,92; -0,65). Leczenie kladrybiną zmniejszało również w porównaniu z kontrolą liczbę aktywnych zmian w obrazie T2-zależnym (o 73,4%, MD = -1,05 [95% CI: -1,22; -0,87]) oraz łącznie liczbę nowych, niepowtarzalnych zmian T1 Gd+ lub T2 (o 77,4%, MD = -1,28 [95% CI: -1,49; -1,08]). Wszystkie te parametry oceny rezonansowej aktywności choroby były istotne statystycznie oceniając względne zmniejszenie wartości ($p < 0,001$), jak również różnicę bezwzględnych średnich wartości między grupami. Także względne zmniejszenie liczby zmian hipointensywnych (nieaktywnych) w obrazie T1-zależnym względem grupy placebo było znamienne (o 2,9%; $p < 0,001$); MD = -0,20 [95% CI: -0,51; 0,12].

W publikacji *Comi 2013* przedstawiono również informacje odnośnie średniej zmiany objętości zmian chorobowych w obrazie T2-zależnym po 96 tygodniach badania. W grupie chorych otrzymujących kladrybinę średnia objętość zmian w obrazie T2-zależnym uległa zmniejszeniu o 2,248 ml, co było większą poprawą niż ta obserwowana w grupie kontrolnej, gdzie średnia objętość wspomnianych zmian uległa zmniejszeniu o 1,813 ml. Redukcja w grupie kladrybiny w tabletkach była większa o 24% w porównaniu do kontroli ($p < 0,001$). Różnice między grupami wyniosły MD = -0,435 (95% CI: -1,322; 0,453), co nie było znamienym statystycznie wynikiem.

Wyniki w podgrupach zbliżonych do populacji chorych z dużą aktywnością choroby

W publikacji *Comi 2013* przedstawiono również wyniki oceny obrazowania MRI w podgrupach chorych, których definicje były zbliżone do definicji populacji chorych z dużą aktywnością choroby:

- chorzy z 2 rzutami w roku poprzedzającym badanie;
- chorzy z ≥ 3 rzutami choroby w roku poprzedzającym badanie;
- chorzy z ≥ 1 zmianą Gd+ w obrazie T1 (oraz co najmniej 1 rzutem w poprzednim roku zgodnie z kryteriami włączenia);
- chorzy z ≥ 9 zmianami w obrazie T2.

Dane dla tych podgrup (średnia liczba zmian danego typu) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach, wyróżnione podgrupy chorych; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Comi 2013).

Parametr MRI	Średnia liczba zmian (LSM)/pacjenta/skan (SD*)		Względne zmniejszenie [^] , CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p	MD (95% CI*); CLA 3,5 mg/kg vs PBO
	CLA 3,5 mg/kg	PBO		
2 rzuty w roku poprzednim badanie (N = 105 vs N = 110)				
Zmiany T1 Gd+	0,06 (1,02)	1,09 (1,05)	94,5%; p < 0,001	-1,03 (-1,30; -0,76)
Aktywne zmiany w T2	0,3 (1,33)	1,55 (1,26)	80,6%; p < 0,001	-1,25 (-1,58; -0,92)
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,33 (1,54)	1,95 (1,57)	83,1%; p < 0,001	-1,62 (-2,03; -1,21)
≥ 3 rzuty w roku poprzednim badanie (N = 25 vs N = 21)				
Zmiany T1 Gd+	0,21 (1,05)	1,7 (1,05)	87,6%; p < 0,001	-1,49 (-2,10; -0,88)
Aktywne zmiany w T2	0,65 (1,30)	2,71 (1,28)	76,4%; p < 0,001	-2,07 (-2,81; -1,33)
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,7 (1,50)	3 (1,51)	76,7%; p < 0,001	-2,3 (-3,18; -1,42)
≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 (N = 138 vs N = 128)				
Zmiany T1 Gd+	0,12 (1,06)	1,79 (1,02)	93,3%; p < 0,001	-1,67 (-1,91; -1,43)
Aktywne zmiany w T2	0,52 (1,29)	2,38 (1,24)	78,2%; p < 0,001	-1,86 (-2,15; -1,57)
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,56 (1,53)	2,91 (1,58)	80,8%; p < 0,001	-2,35 (-2,70; -2,00)
≥ 9 zmian w obrazie T2 (N = 384 vs N = 396)				
Zmiany T1 Gd+	0,08 (bd)	0,93 (bd)	91,4%; p < 0,001	-0,85 (-0,99; -0,71)
Aktywne zmiany w T2	0,34 (bd)	1,45 (bd)	76,6%; p < 0,001	-1,11 (-1,29; -0,93)
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,37 (bd)	1,75 (bd)	78,3%; p < 0,001	-1,37 (-1,59; -1,15)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obliczane jako różnica placebo - kładrybina podzielona przez wartość w grupie placebo.

W każdej z wyróżnionych podgrup średnia liczba zmian danego typu w obrazie MRI była niższa wśród pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo – względne zmniejszenie średniej liczby zmian wynosiło od 76% do 95% i w każdym przypadku było znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Różnice średnich wynosiły od -0,85 do -2,35 i również w każdym z przeprowadzonych porównań były znamienne statystycznie. Ogółem, wyniki uzyskane w podgrupach świadczących o dużej aktywności choroby były zbliżone do wyników w populacji ogólnej i potwierdzały

istotną statystycznie skuteczność kladrybiny w tabletkach w zmniejszaniu liczby zmian patologicznych w obrazie MRI.

Wyniki badania CLARITY EXTENSION

Wyniki badania CLARITY EXTENSION w zakresie obrazowania MRI zostały opublikowane w pracy *Comi 2018*. Ogółem, 703 (87,2%) chorych biorących udział w badaniu CLARITY EXTENSION miało ≥ 4 lub więcej skanów MRI (poza wyjściowym), przy czym wyniki podano dla wszystkich chorych uwzględnianych w fazie wydłużonej (N = 98 w grupie CP 3,5 mg/kg oraz N = 244 w grupie PC 3,5 mg/kg – grupy opisywane w niniejszej analizie). W publikacji zaznaczono, że w badaniu CLARITY charakterystyki wyjściowe pacjentów w zakresie zmian w MRI, były zbliżone, przy czym najniższą liczbę zmian w obrazie T1 oraz objętości zmian T2 zaobserwowano w grupie rozpoczynającej od leczenia placebo (grupa PC 3,5 mg/kg). Natomiast w przypadku oceny wyjściowej w CLARITY EXTENSION, obserwowana liczba zmian w obrazie T1 była najwyższa spośród wszystkich grup w grupie PC 3,5 mg/kg (0,77 vs 0,10-0,31), przy jednocześnie najwyższej objętości tych zmian (132,30 mm³).

Na końcu badania CLARITY, największą liczbę zmian T1 Gd+ odnotowano w grupie otrzymującej placebo (średnio 0,71). Po przejściu na kladrybinę w tabletkach w ramach CLARITY EXTENSION liczba ta ulegała stopniowej poprawie i na końcu fazy wydłużonej odnotowano względną redukcję liczby zmian T1 Gd+ o 90,4% (mediana różnicy -0,33 [97,5% CI: -0,33; -0,00, p < 0,001]) w stosunku do wartości na końcu badania CLARITY. Ogółem, w każdej z podgrup wyróżnionych w CLARITY EXTENSION, średnia liczba zmian T1 Gd+ na końcu obserwacji wynosiła poniżej 0,30. Autorzy zaznaczyli, że liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazie T1 była niska (0,58-0,73) i nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi grupami.

Dane odnośnie średniej liczby nowych zmian Gd+ w obrazie T1, w grupie PC w porównaniu do grupy CP, które odnotowano w badaniu CLARITY EXTENSION, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Średnia średniej liczby zmian Gd+ w obrazie T1, CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie CLARITY EXTENSION.

Analiza	PC		CP		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Średnia liczby zmian Gd+ T1/pacjenta/skan	244**	0,07 (0,38)	98**	0,28 (0,87)	-0,21 (-0,39; -0,03) p = 0,0213
Średnia liczby aktywnych zmian T2/pacjenta/skan	244**	1,07 (1,84)	98**	1,42 (3,64)	-0,35 (-1,11; 0,41) p = 0,3647

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** brak danych MRI dla n = 8 chorych w grupie PC, oraz n = 3 w grupie CP.

W przeliczeniu na pacjenta/skan, w grupie PC odnotowano średnio znamienne mniej nowych zmian Gd+ w obrazie T1, w porównaniu do grupy CP: 0,07 (SD: 0,38) vs 0,28 (SD: 0,87), MD = -0,21 (95% CI: -0,39; -0,03), p = 0,0213, nie stwierdzono natomiast różnic w liczbie aktywnych zmian T2 (1,07 vs 1,42, p = 0,3647).

W tabeli poniżej podano z kolei odsetek chorych ze średnio przynajmniej 1 zmianą Gd+ w obrazie T1, odnotowany w ramach badania *CLARITY EXTENSION*. Dane odnośnie tego punktu końcowego zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Comi 2016*.

Tabela 40. Odsetek chorych ze średnio ≥ 1 zmianą Gd+ T1, CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie *CLARITY EXTENSION*.

Analiza	PC		CP		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Pacjenci ze średnio ≥ 1 zmianą Gd+ T1	244	2 (0,8%)	98	11 (11,2%)	0,07 (0,02; 0,32) p = 0,0006	-0,10 (-0,17; -0,04) NNT = 10 (6; 25) p = 0,0013

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych, u których wystąpiła przynajmniej 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 był istotnie mniejszy wśród chorych z grupy PC, w porównaniu z grupą CP: 0,8% vs 11,2%, RR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,32), NNT = 10 (95% CI: 6; 25), p = 0,0006.

W podgrupie leczonej kladrybiną przez 4 lata średnia średniej liczby zmian Gd+ w obrazie T1 wyniosła 0,03 (SD: 0,08) i żaden z chorych nie miał średnio więcej niż 1 zmianę Gd+ w T1.

5.5.6.1 Odsetek chorych bez zmian w obrazie MRI

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o liczbie oraz odsetku chorych, u których nie stwierdzono zmian w obrazie MRI w jednej z wyróżnionych kategorii (chorzy wolni od danego rodzaju zmian).

Tabela 41. Odsetek chorych bez zmian w poszczególnych kategoriach po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (publikacja *Comi 2013*).

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Brak zmiany T1 Gd+	433	376 (86,8%)	437	211 (48,3%)	1,80 (1,62; 2,00) p < 0,0001	0,39 (0,33; 0,44) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	7,57 (5,37; 10,67); p < 0,001
Brak aktywnych zmian w T2	433	267 (61,7%)	437	124 (28,4%)	2,17 (1,84; 2,57) p < 0,0001	0,33 (0,27; 0,40) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001	4,17 (3,13; 5,55); p < 0,001
Brak nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1)	433	258 (59,6%)	437	114 (26,1%)	2,28 (1,92; 2,72) p < 0,0001	0,33 (0,27; 0,40) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	4,27 (3,20; 5,71); p < 0,001

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			

Gd+ i/lub nowe T2)

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych wolnych od zmian w obrazie MRI w każdej z rozpatrywanych kategorii był około dwukrotnie wyższy w grupie kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do grupy placebo, a prawdopodobieństwo pozostania bez zmian w obrazie MRI w danej kategorii dla kladrybiny w tabletkach vs placebo było znamienne statystycznie, RB = 1,80 (95% CI: 1,62; 2,00), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$ w przypadku zmian T1 Gd+, RB = 2,17 (95% CI: 1,84; 2,57), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$ dla aktywnych zmian w obrazie T2 oraz 2,28 (95% CI: 1,92; 2,72), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$ w przypadku nowych, niepowtarzalnych zmian. Ilorazy szans obliczone przez autorów publikacji *Comi 2013* potwierdziły te obliczenia i wskazywały na większą szansę pozostania bez określonych zmian w obrazie MRI podczas terapii kladrybiną.

Wyniki w podgrupach zbliżonych do populacji chorych z dużą aktywnością choroby

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki odsetka chorych bez zmiany w obrazie MRI w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na aktywność choroby (podgrupy świadczące o dużej aktywności):

- ≥ 2 rzutów w roku poprzednim;
- ≥ 1 zmian Gd+ w obrazie T1 (+ ≥ 1 rzut choroby zgodnie z kryteriami włączenia);
- ≥ 9 zmian w obrazie T2.

Dla podgrup wyróżnionych względem wyjściowej liczby zmian w obrazie T1 oraz T2 wyniki był jedynie dostępne dla łącznej liczby niepowtarzalnych zmian w obrazie MRI.

Tabela 42. Odsetek chorych bez zmian określonej kategorii w obrazie MRI po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja *Comi 2013*).

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
≥ 2 rzutów w roku poprzednim badanie							
Brak zmiany T1 Gd+	130	110 (84,6%)*	131	50 (38,2%)*	2,22 (1,76; 2,79) $p < 0,0001$	0,46 (0,36; 0,57) NNT = 3 (2; 3) $p < 0,0001$	bd
Brak aktywnych zmian w T2	130	81 (62,3%)*	131	34 (26,0%)*	2,40 (1,75; 3,30) $p < 0,0001$	0,36 (0,25; 0,48) NNT = 3 (3; 4) $p < 0,0001$	bd
Brak nowych, niepowtarzalnych	130	80 (61,5%)*	131	31 (23,7%)*	2,60 (1,86; 3,64)	0,38 (0,27; 0,49) NNT = 3 (3; 4)	bd

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)					p < 0,0001	p < 0,0001	
≥ 1 zmian Gd+ w obrazie T1 (+ ≥ 1 rzut choroby zgodnie z kryteriami włączenia)							
Brak nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	138	54 (39,1%)	128	11 (8,6%)	4,55 (2,49; 8,31) p < 0,0001	0,31 (0,21; 0,40) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	6,84 (3,37; 13,86), p < 0,001
≥ 9 zmian w obrazie T2							
Brak nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	384	225 (58,6%)	396	99 (25,0%)	2,34 (1,94; 2,83) p < 0,0001	0,34 (0,27; 0,40) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	4,25 (3,13; 5,76), p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odnotowane wyniki były zgodne z tymi obserwowanymi w całej populacji – kładrybina w tabletkach w sposób istotny zwiększała prawdopodobieństwo braku zmian patologicznych w obrazie MRI w porównaniu do placebo. W porównaniu do całej analizowanej populacji, wśród chorych z podgrup świadczących o dużej aktywności choroby efekt terapeutyczny kładrybiny w tabletkach był wyższy. – podczas gdy w całej populacji prawdopodobieństwo braku zmian w obrazie MRI było około dwukrotnie wyższe w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, to w podgrupach świadczących o dużej aktywności choroby różnice były jeszcze wyraźniejsze, szczególnie w obrębie podgrupy z przynajmniej 1 wyjściową zmianą Gd+ w obrazie T1, gdzie obserwowano około 4,5-krotnego zwiększenie prawdopodobieństwa braku zmian w MRI.

Oprócz opisanych wyżej podgrup, w badaniu *Comi 2013* przedstawiono również wyniki dla podgrupy z wyjściową objętością zmian w obrazie T2 (≤ 5 ml vs > 5 ml), które potwierdziły obserwacje odnośnie wyższej skuteczności kładrybiny w tabletkach nad placebo.

Wyniki badania *CLARITY EXTENSION*

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie odsetka chorych, u których nie stwierdzono określonego rodzaju zmian w obrazie MRI w trakcie badania *CLARITY EXTENSION*.

Tabela 43. Odsetek chorych bez zmian w poszczególnych kategoriach; grupy PC vs CP 3,5 mg/kg; badanie CLARITY EXTENSION (publikacja Comi 2018).

Parametr MRI	PC 3,5 mg/kg		CP 3,5 mg/kg		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Brak zmiany T1 Gd+	244	188 (77,0%)	98	65 (66,3%)	1,16 (0,99; 1,36) p = 0,0611	0,11 (0,00; 0,21) p = 0,0504
Brak aktywnych zmian w T2	244	91 (37,3%)	98	32 (32,7%)	1,14 (0,82; 1,58) p = 0,4265	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,4120

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** brak danych MRI dla n = 8 chorych w grupie PC, oraz n = 3 w grupie CP.

Ogółem, większy odsetek chorych z grupy PC pozostawał bez zmian w obrazie T1 (77% vs 66%) oraz zmian w obrazie T2 (37% vs 33%), jednak w obu przypadkach nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między rozpatrywanymi grupami. Autorzy zaznaczyli w podsumowaniu, że leczenie kladrybiną w tabletkach, w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg miało trwały, pozytywny efekt na wyniki obrazowania MRI. Ogółem, średnia liczba zmian T1 Gd+ pozostawała na dużo niższym poziomie niż ten obserwowany wyjściowo w badaniu CLARITY we wszystkich wyróżnionych grupach leczenia, w tym w grupie CP, gdzie wyjściowo obserwowano większą liczbę zmian T1 Gd+ niż w innych grupach. Ponadto, większość chorych pozostawała wolna od nowych zmian w obrazie MRI, nawet bez ponownego leczenia po pierwszych 2 latach terapii kladrybiną.

5.5.7 Utrata objętości tkanki mózgowej (ocena atrofii mózgu)

W publikacji De Stefano 2018 przedstawiono ocenę atrofii mózgu na podstawie oceny MRI w badaniu CLARITY. Analizie poddano średnią procentową zmianę objętości mózgu (PBVC, z ang. *Percentage Brain Volume Change*), a także zmianę PBVC w przeliczeniu na rok (PBVC/y, z ang. *Annualized Percentage Brain Volume Change*). Średnią PBVC obliczano dla okresu od 6 miesięcy do 24 miesięcy, celem uniknięcia występującego w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia – efektu pseudo atrofii, czyli początkowej utraty objętości mózgu wynikającej z zastosowania terapii przeciwzapalnej. Ocenę objętości mózgu (BV, z ang. *Brain Volume*) wykonywano przed podaniem kontrastu gadolinowego w ocenie MRI T1-zależnej. Wyniki oceny tego parametru zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 44. Ryzyko atrofii mózgu; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja De Stefano 2018).

Parametr	CLA 3,5 mg/kg N = 336	PBO N = 338	Ocena istotności
PBVC, średnia % zmiana w 24 mies. w stos. do 6 mies. (SD)	-0,77% (0,94%)	-0,95% (1,06%)	p = 0,02
PBVC/y, średnia % zmiana w 24 mies. w stos. do 6 mies. (SD)	-0,56% (0,68%)	-0,70% (0,79%)	p = 0,010

Parametr	CLA 3,5 mg/kg N = 336	PBO N = 338	Ocena istotności
PBVC, średnia % zmiana w 24 mies. w stos. do 6 mies. (SD) w podgrupie chorych wyjściowo ze zmianami Gd+ w obrazie T1	-0,92% (1,02%) n = 110	-0,97 (0,97) n = 106	nieistotne (brak wartości p)

W grupie otrzymującej kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą procentową redukcję objętości mózgu niż u chorych z grupy placebo, -0,77% (SD: 0,94%) vs -0,95% (SD: 1,06%), $p = 0,02$. Również w przeliczeniu na rok, PBVC wskazywała na korzyść kladrybiny w tabletkach, $p = 0,010$.

W podgrupie chorych z wyjściowo obecnymi zmianami Gd+ w obrazie T1 średnia procentowa zmiana objętości mózgu była podobna w grupie kladrybiny w tabletkach oraz placebo: -0,92% (SD: 1,02%) vs -0,97% (SD: 0,97%). Taki brak wpływu leczenia na objętość mózgu był również odnotowywany w przypadku innych leków przeciwzapalnych stosowanych w leczeniu SM (*De Stefano 2018*).

5.5.8 Ocena jakości życia

W publikacjach dotyczących bezpośrednio badania *CLARITY* nie odnaleziono informacji odnośnie wyników oceny jakości życia w tej próbie. Autorzy publikacji *NICE 2017* (zespół ERGR, ang. *Evidence Review Group Report*) wymieniają kilka kwestionariuszy jakości życia, które zastosowano w badaniu *CLARITY*: MSQoL-54, EQ-5D-3L wraz ze skalą VAS, oraz SF-36. W dokumencie tym podano, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku MSQoL-54 (w żadnej z jego domen), odnotowano jednak statystycznie istotną poprawę w zakresie kwestionariusza EQ-5D VAS ($p = 0,001$) oraz EQ-5D-3L ($p < 0,001$). W dokumentach złożonych do NICE zaznaczono, że zbieranie danych z kwestionariuszy MSQoL-54 oraz SF-36 nie rozpoczęło się zgodnie z planem od początku badania, w związku z czym liczba odpowiedzi była ograniczona. Ponadto, z uwagi na fakt, że kwestionariusz MSQoL-54 nie był przetłumaczony na wszystkie języki ośrodków uczestniczących w próbie, zastosowano go jedynie w ośrodkach z UK, USA, Australii, Kanady oraz Włoch (*NICE 2017*).

Dalsze dane odnośnie jakości życia przedstawiono w publikacji *Afolabi 2017*. Przedstawiono wyniki dla zmian w skali EQ-5D oraz MSQOL-54 (szczegóły kwestionariuszy przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy). Analiza wykonana w ramach publikacji była niezależną oceną jakości życia z badania *CLARITY* – autorzy zwrócili się do EMA o udostępnienie wyników tego badania w ramach publicznego dostępu do informacji (FoI, ang. *Freedom of Information*). Uzyskane surowe wyniki odnośnie jakości życia zostały następnie opracowane statystycznie w ramach publikacji.

W tabeli poniżej przedstawiono wynik zmian wskaźnika EQ-5D (EQ-5D Index), który podsumowuje wynik oceny jakości życia – wskaźnik przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie 1 oznacza najlepszą jakość życia.

Tabela 45. Zmiana wyniku EQ-5D Index po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Afolabi 2017).

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
CLARITY (Afolabi 2017)	433	0,01 (0,25)	437	-0,05 (0,33)	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0069

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

U pacjentów otrzymujących kładrybinę po 96 tygodniach odnotowano poprawę jakości życia według wskaźnika EQ-5D Index, podczas gdy w grupie placebo obserwowano pogorszenie: 0,01 (SD: 0,25) vs -0,05 (SD: 0,33) punktów. Różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,0069$), MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09). Zaznaczyć należy, że istotne różnice między grupą CLA 3,5 mg a placebo odnotowano już w 24 tygodniu badania i pozostawały istotne w każdym kolejnym punkcie oceny (48 i 72 tydzień).

W tabeli poniżej zestawiono zmiany wyniku EQ-5D w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza po 96 tygodniach terapii – w odróżnieniu od EQ-5D Index, mniejszy wynik oznaczał większą poprawę jakości życia.

Tabela 46. Zmiana wyniku EQ-5D po 96 tyg. obserwacji; wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Afolabi 2017).

Element oceny	CLA 3,5 mg/kg		PBO		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Zdolność do poruszania się	433	-0,05 (0,41)	437	0,04 (0,46)	-0,09 (-0,15; -0,03) p = 0,0023
Samoopieka	433	0,05 (0,43)	437	0,15 (0,50)	-0,10 (-0,16; -0,04) p = 0,0016
Codzienna aktywność	433	-0,02 (0,53)	437	0,03 (0,60)	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,1926
Ból lub dyskomfort	433	-0,05 (0,59)	437	0,00 (0,59)	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2114
Niepokój lub przygnębienie	433	-0,03 (0,59)	437	0,08 (0,66)	-0,11 (-0,19; -0,03) p = 0,0095

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EQ-5D odnotowano poprawę jakości życia wśród chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, podczas gdy w grupie placebo zmian nie było lub następowało pogorszenie. Różnice istotne statystycznie stwierdzono w domenie oceniającej zdolność pacjenta do poruszania się: MD = -0,09 (95% CI: -0,15; -0,03), $p = 0,0023$, zdolność do samoopieki: MD

= -0,10 (95% CI: -0,16; -0,04), $p = 0,0016$ oraz w domenie oceniającej niepokój lub przygnębienie: MD = -0,11 (95% CI: -0,19; -0,03), $p = 0,0095$, natomiast w przypadku domen oceniających codzienną aktywność oraz ból lub dyskomfort, różnice nie były istotne (odpowiednio $p = 0,1926$ oraz $p = 0,2114$).

Autorzy publikacji *Afolabi 2017* zdefiniowali również minimalną istotną klinicznie poprawę jakości życia (MCID) jako zmianę w wyniku EQ-5D Index $\geq 0,08$ punktu. Informacje o odsetku chorych uzyskujących MCID w 96 tygodniu badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Klinicznie istotna zmiana EQ-5D Index po 96 tyg. obserwacji, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja *Afolabi 2017*).

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
CLARITY (<i>Afolabi 2017</i>)	433	84 (19,4%)	437	64 (14,6%)	1,32 (0,98; 1,78) $p = 0,0634$	0,05 (0,00; 0,10) $p = 0,0616$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych, którzy uzyskali klinicznie istotną poprawę jakości życia był liczbowo wyższy u chorych otrzymujących kładrybinę, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (19,4% vs 14,6%), ale różnice nie były istotne statystycznie: RR = 1,32 (95% CI: 0,98; 1,78), $p = 0,0634$.

Autorzy przedstawili również średni wynik punktowy dla poszczególnych skal w kolejnych tygodniach badania – wyniki po 96 tygodniach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej. W ten sposób przedstawiono wyniki dla skal EQ-5D Index, EQ-5D VAS, oraz dla skal MSQOL-54 PHS (podskala oceniająca objawy fizyczne) oraz MSQOL-54 MHS (podskala oceniająca objawy psychiczne). Wyższy wynik prezentowanych podskal oznaczał poprawę jakości życia.

Tabela 48. Średni wynik oceny poszczególnych kwestionariuszy po 96 tyg. obserwacji, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja *Afolabi 2017*).

Element oceny	CLA 3,5 mg/kg		PBO		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
EQ-5D Index	345	0,73 (0,22)	338	0,66 (0,26)	0,07 (0,03; 0,11) $p = 0,0001$
EQ-5D VAS	345	71,90 (19,40)	338	66,30 (22,60)	5,60 (2,44; 8,76) $p = 0,0005$
MSQL-54 PHS	65	56,00 (20,70)	65	52,20 (17,20)	3,80 (-2,74; 10,34) $p = 0,2550$
MSQL-54 MHS	65	71,00 (21,10)	65	68,50 (20,90)	2,50 (-4,72; 9,72) $p = 0,4973$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po 96 tygodniach leczenia chorzy leczeni kladrybiną w tabletkach uzyskiwali poprawę jakości życia większą niż chorzy otrzymujący placebo w każdym z rozpatrywanych instrumentów, ale istotne statystycznie różnice odnotowano jedynie w przypadku kwestionariusza EQ-5D: wyniku Index, MD = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,11), $p = 0,0001$ oraz wyniku VAS, MD = 5,60 (95% CI: 2,44; 8,76), $p = 0,0005$. W obrębie kwestionariusza MSQL-54 nie wykazano znamienych statystycznie różnic, co mogło wynikać z dużo mniejszej liczby chorych, którzy wypełnili ten kwestionariusz (65 pacjentów w każdej z grup).

5.5.9 Ocena zużycia zasobów

Ocenę zużycia zasobów na podstawie danych z badania *CLARITY* przedstawia publikacja *Ali 2012*. Dane na temat **zużycia zasobów medycznych** (HRU, z ang. *Health Resource Utilization*) zbierano za pomocą kwestionariusza, w którym pytano o: liczbę dni hospitalizacji z powodu SM, liczbę wizyt na SOR (ER, z ang. *Emergency Room*), liczbę wizyt u lekarza ogólnego lub specjalisty z powodu SM lub AEs związanych z leczeniem, liczbę lekarskich wizyt domowych z powodu SM. **Zużycie zasobów z perspektywy społecznej i produktywność** oceniano na podstawie danych na temat: liczby godzin i dni płatnej pomocy wymaganej ze względu na SM, liczbę opuszczonych dni pracy przez chorego z powodu SM, liczbę opuszczonych dni pracy przez opiekuna z powodu SM, produktywność w ocenie własnej. Dane zbierano na początku badania i potem w odstępach 24-tygodniowych aż do zakończenia badania. Wyjściowe wyniki (ocena w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania) nie wskazywały na znamienne różnice pomiędzy grupami. Wyniki po 96 tygodniach przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Ocena zużycia zasobów; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (publikacja *Ali 2012*).

Parametr	CLA 3,5 mg/kg N = 433	PBO N = 437	Różnica, p
Zużycie zasobów medycznych w okresie 96 tygodni			
Średnia liczba dni hospitalizacji	1,89	5,08	-3,19, p < 0,01
Średnia liczba wizyt na SOR	0,07	0,17	-0,09, p < 0,01
Średnia liczba wizyt u lekarza	3,76	4,44	-0,68, p = 0,01
Średnia liczba wizyt domowych	0,06	0,16	-0,10, p < 0,01
Średnia liczba dni płatnej pomocy [dni/tydzień]	1,85	2,37	-0,53, p = 0,53
Średnia liczba godzin płatnej pomocy [godziny/dzień]	0,07	0,07	0,01, p = 0,83
Zużycie zasobów z perspektywy społecznej w okresie 96 tygodni			
Liczba opuszczonych dni pracy przez opiekuna	0,42	1,54	-1,12, p = 0,08

Parametr	CLA 3,5 mg/kg N = 433	PBO N = 437	Różnica, p
Liczba opuszczonych dni pracy przez chorego	2,46	4,87	-2,42, p < 0,01
Liczba godzin pracy opuszczonych przez chorego [godziny/dzień]^	0,08	0,08	0,00, p = 0,87
Produktywność [%]^†	69,96	64,55	5,41, p = 0,01

^ dotyczy osób pracujących w niepełnym wymiarze godzin;

† ocena przez chorego ilości (%) pracy, którą był w stanie wykonać.

W ocenie zużycia zasobów z perspektywy medycznej odnotowano niższe wartości w grupie leczenia aktywnego i dla większości parametrów wykazano znamienne różnice na korzyść kładrybiny w tabletkach. Średnia liczba dni hospitalizacji była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CLA 3,5 mg/kg vs PBO o 3,19 dni, $p < 0,01$. Również średnia liczba wizyt na SOR, u lekarza (ogólnego lub specjalisty) oraz wizyt domowych była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących CLA 3,5 mg/kg vs PBO, $p \leq 0,01$. W przypadku oceny czasu korzystania z płatnej pomocy (obliczanej w dniach oraz godzinach) różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ocena zużycia zasobów z perspektywy społecznej także wykazywała mniejsze wartości po stronie kładrybiny w tabletkach. Analiza średniej liczby dni pracy opuszczonych przez chorego wskazała na istotne statystycznie ich zmniejszenie w grupie CLA 3,5 mg/kg wobec PBO, $p < 0,01$. Podobnie, oszacowana przez chorych produktywność wskazała na istotną korzyść ze stosowania kładrybiny w tabletkach. W przypadku pozostałych punktów końcowych różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Autorzy publikacji oddzielnie wykonali analizę **zużycia kortykosteroidów** podawanych chorym z powodu rzutów. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Zużycie kortykosteroidów z powodu rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (publikacja *Ali 2012*).

Parametr	CLA 3,5 mg/kg	PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
Rzuty wymagające stosowania kortykosteroidów, liczba rzutów/wszystkie rzuty (%)	142/205 (69,3%)	365/460 (79,3%)	-	-	-
Chorzy otrzymujący kortykosteroidy, n/N (%)	99/433 (22,9%)	202/437 (46,2%)	0,49 (0,40; 0,60) p < 0,0001	-0,23 (-0,29; -0,17) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001	0,34 (0,26; 0,46), p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W okresie 96 tygodni w badaniu *CLARITY* odnotowano 205 i 460 rzutów odpowiednio w grupach CLA 3,5 mg/kg i PBO. Spośród nich odpowiednio 69,3% vs 79,3% wymagało podania kortykosteroidów.

Odsetek chorych, którzy w trakcie rzutu otrzymywali kortykosteroidy w grupie CLA 3,5 mg/kg wyniósł 22,9% w porównaniu do 46,2% w grupie placebo. Ryzyko konieczności zastosowania kortykosteroidów w czasie rzutu było istotnie statystycznie mniejsze po podaniu kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg niż placebo, RR = 0,49 (95% CI: 0,40; 0,60), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$. Również oszacowany przez autorów badania iloraz szans wystąpienia tego zdarzenia wskazywał na korzyść kladrybiny w tabletkach: OR = 0,34 (95% CI: 0,26; 0,46), $p < 0,001$.

Analizę liczby dni hospitalizacji wykonano również w różnych podgrupach chorych z **dużą aktywnością choroby**, w tym w podgrupie RES. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Liczba dni hospitalizacji w podgrupach w ramach populacji z HDA RRMS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Ali 2012).

Populacja HDA	Liczba dni hospitalizacji				Różnica, p
	CLA 3,5 mg/kg		PBO		
	N	średnia	N	średnia	
≥ 2 rzuty w roku poprzedzającym badanie	130	1,45	131	6,49	-5,04, $p < 0,01$
≥ 1 zmiana T1 Gd+ (oraz co najmniej 1 rzutem w poprzednim roku)	138	2,50	128	6,40	-3,90, $p < 0,01$
≥ 2 rzuty w roku poprzednim badanie i ≥ 1 zmiana T1 Gd+ (RES)	50	2,26	41	10,49	-8,23, $p < 0,01$

Redukcja średniej liczby dni hospitalizacji w każdej z wyróżnionych podgrup zdefiniowanych w sposób zbliżony do populacji od dużej aktywności choroby była istotnie statystycznie większa u chorych otrzymujących kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo. Ogólnie, wśród chorych z dużą aktywnością choroby wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do populacji ogólnej. W przypadku podgrupy z co najmniej 2 rzutami w poprzednim roku redukcja dni hospitalizacji wyniosła 5,04, a w podgrupie RES – 8,23 ($p < 0,01$).

5.6 Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo w badaniu CLARITY opisano w publikacji *Giovannoni 2010* wraz z suplementem oraz *Cook 2011*. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę ocenianego leku, oraz dla których dostępne były wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z okresu obserwacji. W stosunku do populacji ITT, populacja analizy bezpieczeństwa była mniejsza o kilku pacjentów (w grupie kladrybiny w tabletkach 430 wobec 433 w ITT, w placebo: 435 wobec 437 w ITT). Raportowano zdarzenia niepożądane (AEs) zgodnie z wystandardyzowanym nazewnictwem określając ich stopień

nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) oraz wyniki badań fizykalnych i laboratoryjnych, które oceniano przed włączeniem do badania (ang. *Pre-Study Evaluation*) oraz na każdej wizycie kontrolnej od pierwszego dnia do 96 tygodnia badania. Rejestrowano także dodatkowo zgłaszane AEs specjalnej uwagi – zmiany parametrów laboratoryjnych (przede wszystkim hematologiczne AEs) oraz zakażenia i nowotwory.

Zaznaczyć należy, że ocena bezpieczeństwa preparatu MAVENCLAD® jest prowadzona nadal w ramach rejestru *PREMIERE* (zidentyfikowanego jako badanie w toku o numerze NCT NCT01013350), w którym uwzględniono pacjentów biorących udział w próbach klinicznych oceniających stosowanie kladrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego. Według danych z *EMA 2017*, w momencie odcięcia danych 20 lutego 2015 roku, rejestr obejmował 8 lat obserwacji dla 1976 chorych którzy otrzymali kladrybinę w tabletkach, co przekładało się na łącznie około 8650 pacjento-lat obserwacji, co czyni kladrybinę w tabletkach najdłużej obserwowanym w kierunku oceny bezpieczeństwa lekiem (w momencie rejestracji) wśród preparatów uwzględnianych w niniejszej analizie (według danych z poszczególnych Charakterystyk produktów leczniczych dla natalizumabu, fingolimodu oraz alemtuzumabu, okres obserwacji w badaniach dotyczących tych leków wynosił około 2-3 lat). Wyniki na podstawie dokumentu EPAR, obejmujące dane z tego rejestru, przedstawiono w osobnym rozdziale (8).

W kolejnych rozdziałach przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa: dla zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, niekorzystnych zmian parametrów laboratoryjnych, zakażeń i zarażeń, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów, na podstawie badań *CLARITY* oraz *CLARITY EXTENSION*.

5.6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu *CLARITY* (publikacja *Giovannoni 2010*) zebrano w tabeli poniżej. W publikacji *Giovannoni 2010* podano dane o najczęściej występujących AEs, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnej z grup, natomiast autorzy publikacji *Cook 2011* przedstawili informacje dla zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup i których częstość w którejś z grup z interwencją aktywną różniła się dwukrotnie w stosunku do grupy PBO.

Tabela 52. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (*Giovannoni 2010*).

AEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		

AEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
AEs ogółem	430	347 (80,7%) 2514 zdarzeń	435	319 (73,3%) 1958 zdarzeń	1,10 (1,02; 1,18) p = 0,0103	0,07 (0,02; 0,13) NNH = 14 (8; 57) p = 0,0097
Najczęściej występujące AEs, raportowane przez ≥ 10% pacjentów w dowolnej z grup (dane z Giovannoni 2010)						
Ból głowy	430	104 (24,2%)	435	75 (17,2%)	1,40 (1,08; 1,83) p = 0,0124	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 15 (9; 65) p = 0,0115
Limfopenia	430	93 (21,6%)	435	8 (1,8%)	11,76 (5,78; 23,91) p < 0,0001	0,20 (0,16; 0,24) NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001
Zapalenie nosa i gardła	430	62 (14,4%)	435	56 (12,9%)	1,12 (0,80; 1,57) p = 0,5083	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,5080
Zakażenie górnych dróg oddechowych	430	54 (12,6%)	435	42 (9,7%)	1,30 (0,89; 1,90) p = 0,1758	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1740
Nudności	430	43 (10,0%)	435	39 (9,0%)	1,12 (0,74; 1,68) p = 0,6038	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6036
AEs, raportowane u ≥ 1% pacjentów oraz AEs stanowiące dwukrotność częstości w grupie przeciwnej (dane z Cook 2011)						
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego						
Limfopenia	430	93 (21,6%)	435	8 (1,8%)	11,76 (5,78; 23,91) p < 0,0001	0,20 (0,16; 0,24) NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001
Leukopenia	430	24 (5,6%)	435	3 (0,7%)	8,09 (2,46; 26,68) p = 0,0006	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 21 (14; 39) p < 0,0001
Neutropenia	430	8 (1,9%)	435	2 (0,5%)	4,05 (0,86; 18,95) p = 0,0759	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0543
Niedokrwistość	430	5 (1,2%)	435	2 (0,5%)	2,53 (0,49; 12,96) p = 0,2658	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2494
Zaburzenia wyników laboratoryjnych						
Zmniejszenie liczby limfocytów	430	13 (3,0%)	435	0 (0,0%)	27,31 (1,63; 458,01) p = 0,0215	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 34 (22; 75) p = 0,0004
Zmniejszenie liczby białych krwinek	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1308
Wzrost temperatury ciała	430	2 (0,5%)	435	5 (1,1%)	0,40 (0,08; 2,07) p = 0,2779	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2599
Zaburzenia ucha i błędnika						
Zawroty głowy	430	14 (3,3%)	435	11 (2,5%)	1,29 (0,59; 2,80) p = 0,5245	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5235
Szum w uszach	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908

AEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Gorączka	430	14 (3,3%)	435	8 (1,8%)	1,77 (0,75; 4,18) p = 0,1922	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1860
Zaburzenia chodu	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
Hipertermia	430	5 (1,2%)	435	2 (0,5%)	2,53 (0,49; 12,96) p = 0,2658	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2494
Ból	430	2 (0,5%)	435	5 (1,1%)	0,40 (0,08; 2,07) p = 0,2779	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2599
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Łysienie	430	15 (3,5%)	435	5 (1,1%)	3,03 (1,11; 8,28) p = 0,0301	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 43 (24; 298) p = 0,0221
Wysypka	430	10 (2,3%)	435	5 (1,1%)	2,02 (0,70; 5,87) p = 0,1948	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1856
Alergiczne zapalenie skóry	430	12 (2,8%)	435	3 (0,7%)	4,05 (1,15; 14,24) p = 0,0294	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 48 (27; 278) p = 0,0180
Trądzik	430	7 (1,6%)	435	2 (0,5%)	3,54 (0,74; 16,95) p = 0,1135	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0910
Zakażenia i zarażenia						
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	430	13 (3,0%)	435	5 (1,1%)	2,63 (0,95; 7,31) p = 0,0638	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0537
Półpasiec	430	8 (1,9%)	435	0 (0,0%)	17,20 (1,00; 297,02) p = 0,0503	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0069
Zakażenie pochwy	430	8 (1,9%)	435	1 (0,2%)	8,09 (1,02; 64,43) p = 0,0482	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 62 (34; 362) p = 0,0183
Zakażenie wirusowe	430	6 (1,4%)	435	2 (0,5%)	3,03 (0,62; 14,95) p = 0,1724	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1513
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	430	6 (1,4%)	435	2 (0,5%)	3,03 (0,62; 14,95) p = 0,1724	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1513
Zakażenie grzybicze sromu i pochwy	430	1 (0,2%)	435	2 (0,5%)	0,51 (0,05; 5,56) p = 0,5773	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5690
Ropień zęba	430	1 (0,2%)	435	3 (0,7%)	0,34 (0,04; 3,23) p = 0,3457	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3202
Zapalenie migdałków	430	0 (0,0%)	435	6 (1,4%)	0,08 (0,00; 1,38) p = 0,0816	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0222
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Stłuczenie	430	6 (1,4%)	435	3 (0,7%)	2,02 (0,51; 8,04) p = 0,3167	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3071

AEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Złamanie stawu skokowego	430	4 (0,9%)	435	5 (1,1%)	0,81 (0,22; 2,99) p = 0,7512	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7506
Skręcenie stawu	430	3 (0,7%)	435	6 (1,4%)	0,51 (0,13; 2,01) p = 0,3328	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3221
Ból związany z zabiegami	430	0 (0,0%)	435	7 (1,6%)	0,07 (0,00; 1,18) p = 0,0646	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0125
Zaburzenia układu nerwowego						
Obniżenie czucia dotyku	430	2 (0,5%)	435	4 (0,9%)	0,51 (0,09; 2,75) p = 0,4298	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4197
Omdlenie	430	6 (1,4%)	435	3 (0,7%)	2,02 (0,51; 8,04) p = 0,3167	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3071
Senność	430	3 (0,7%)	435	6 (1,4%)	0,51 (0,13; 2,01) p = 0,3328	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3221
Parestezje	430	4 (0,9%)	435	2 (0,5%)	2,02 (0,37; 10,99) p = 0,4144	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4053
Migrena	430	4 (0,9%)	435	8 (1,8%)	0,51 (0,15; 1,67) p = 0,2627	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2519
Radikulopatia	430	0 (0,0%)	435	5 (1,1%)	0,09 (0,01; 1,66) p = 0,1058	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0398
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
Bolesne miesiączkowanie	430	7 (1,6%)	435	3 (0,7%)	2,36 (0,61; 9,07) p = 0,2110	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1974
Krwotok maciczny	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Zaburzenia serca						
Dusznicza bolesna	430	6 (1,4%)	435	3 (0,7%)	2,02 (0,51; 8,04) p = 0,3167	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3071
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
Suchość w ustach	430	4 (0,9%)	435	1 (0,2%)	4,05 (0,45; 36,06) p = 0,2104	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1753
Zapalenie żołądka	430	3 (0,7%)	435	9 (2,1%)	0,34 (0,09; 1,24) p = 0,1012	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0833
Zapalenie oszczędnej	430	6 (1,4%)	435	3 (0,7%)	2,02 (0,51; 8,04) p = 0,3167	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3071
Wzdęcia	430	2 (0,5%)	435	1 (0,2%)	2,02 (0,18; 22,23) p = 0,5644	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5570
Nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka	430	1 (0,2%)	435	5 (1,1%)	0,20 (0,02; 1,72) p = 0,1439	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1024
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Duszność	430	1 (0,2%)	435	4 (0,9%)	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)

AEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,2180	p = 0,1807
Wyciek wodnisty z nosa	430	3 (0,7%)	435	2 (0,5%)	1,52 (0,25; 9,04) p = 0,6469	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6448
Zaburzenia oka						
Zapalenie spojówek	430	3 (0,7%)	435	2 (0,5%)	1,52 (0,25; 9,04) p = 0,6469	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6448
Niewyraźne widzenie	430	5 (1,2%)	435	2 (0,5%)	2,53 (0,49; 12,96) p = 0,2658	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2494
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Dysuria	430	4 (0,9%)	435	2 (0,5%)	2,02 (0,37; 10,99) p = 0,4144	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4053
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Mięśniak gładkokomórkowy macicy	430	5 (1,2%)	435	1 (0,2%)	5,06 (0,59; 43,12) p = 0,1382	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0991
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i związane z tkanką łączną						
Nagłe i mimowolne skurcze mięśni	430	2 (0,5%)	435	5 (1,1%)	0,40 (0,08; 2,07) p = 0,2779	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2599
Zaburzenia naczyniowe						
Uderzenia gorąca	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

liczba zdarzeń (publikacja Cook 2011), n (%) CLA 3,5 mg/kg vs PBO: jakiegokolwiek AE: 2514 (100%) vs 1958 (100%), ból głowy: 264 (10,5%) vs 189 (9,7%), limfopenia: 123 (4,9%) vs 11 (0,6%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 107 (4,3%) vs 95 (4,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych: 118 (4,7%) vs 80 (4,1%), nudności: 74 (2,9%) vs 49 (2,5%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa w przypadku chorych otrzymujących kładrybinę w porównaniu do placebo – 80,7% vs 73,3%. Względne ryzyko wstąpienia zdarzeń niepożądanych było o 10% wyższe w grupie CLA w porównaniu do PBO – RR = 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), wynik ten był znamieny statystycznie (p = 0,0103). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 14 (95% CI: 8; 57), co oznacza, że lecząc 14 chorych kładrybiną w tabletkach zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego przypadku zdarzenia niepożądanego więcej.

Najczęstszymi AEs odnotowanymi u przynajmniej 10% chorych w jednej z grup były: ból głowy, limfopenia, zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz nudności, spośród których dwa pierwsze raportowano z istotnie większą częstością w grupie kładrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg vs placebo. Limfopenia jest zdarzeniem niepożądanym, które wynika z mechanizmu działania kładrybiny w tabletkach i innych terapii SM, które wpływają na system immunologiczny – jest więc spodziewanym zdarzeniem niepożądanym. Niemniej jednak, większość przypadków limfopenii u pacjentów leczonych

kladrybiną występuje w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego (stopień 0-2). U 11% pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg wystąpiła limfopenia stopnia 3. i 4. W pierwszym roku badania *CLARITY*, natomiast ogółem u 95% pacjentów, którzy otrzymali kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg w badaniu *CLARITY*, a następnie placebo w *CLARITY EXTENSION* nie wystąpiła limfopenia w stopniu wyższym niż 2. Żaden z pacjentów, który otrzymał kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg w badaniu *CLARITY*, a następnie placebo w *CLARITY EXTENSION* nie doświadczył limfopenii w stopniu 4. po 2 latach obserwacji w ramach tej fazy wydłużonej.

W grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących AEs:

- ból głowy: RR = 1,40 (95% CI: 1,08; 1,83), NNH = 15 (95% CI: 9; 65), p = 0,0124,
- limfopenia: RR = 11,76 (95% CI: 5,78; 23,91), NNH = 6 (95% CI: 5; 7), p < 0,0001,
- leukopenia: RR = 8,09 (95% CI: 2,46; 26,68), NNH = 21 (95% CI: 14; 39), p = 0,0006,
- zmniejszenie liczby limfocytów: 27,31 (95% CI: 1,63; 458,01), NNH = 34 (95% CI: 22; 75), p = 0,0215,
- łysienie: RR = 3,03 (95% CI: 1,11; 8,28), NNH = 43 (95% CI: 24; 298), p = 0,0301,
- alergiczne zapalenie skóry: RR = 4,05 (95% CI: 1,15; 14,24), NNH = 48 (95% CI: 27; 278), p = 0,0294,
- zakażenie pochwy: RR = 8,09 (95% CI: 1,02; 64,43), NNH = 62 (95% CI: 34; 362), p = 0,0482.

5.6.2 Zmiany parametrów laboratoryjnych

Dane dotyczące wpływu stosowania kladrybiny w tabletkach na zmianę stężenia hemoglobiny, liczby neutrofilii, limfocytów oraz płytek krwi w ciągu trwającego 96 tygodni badania zebrano w poniższej tabeli. Nasilenie zmian wyników parametrów laboratoryjnych oceniono zgodnie z CTCAE, wersja 3.0. Każdą ze zmian wyników sklasyfikowano według 5-cio stopniowej skali (od 0 do 4), gdzie stopień 0 oznacza brak negatywnych zmian, a wzrost stopnia wskazuje na większą negatywną zmianę.

Tabela 53. Zmiana wyników oceny parametrów laboratoryjnych wg CTCAE; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (*Giovannoni 2010, Cook 2011*).

Parametr laboratoryjny	Stopień	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Hemoglobina	1	430	101 (23,5%)	435	88 (20,2%)	1,16 (0,90; 1,50) p = 0,2470	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2460
	2	430	27 (6,3%)	435	15 (3,4%)	1,82 (0,98; 3,37) p = 0,0569	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0526

Parametr laboratoryjny	Stopień	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
	3	430	5 (1,2%)	435	3 (0,7%)	1,69 (0,41; 7,01) p = 0,4725	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4678
	4	0	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
Neutrofile	1	430	52 (12,1%)	435	34 (7,8%)	1,55 (1,03; 2,33) p = 0,0375	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 24 (13; 340) p = 0,0353
	2	430	38 (8,8%)	435	18 (4,1%)	2,14 (1,24; 3,68) p = 0,0063	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 71) p = 0,0049
	3	430	5 (1,2%)	435	12 (2,8%)	0,42 (0,15; 1,19) p = 0,1018	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0896
	4	430	7 (1,6%)	435	6 (1,4%)	1,18 (0,40; 3,48) p = 0,7641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7639
Mediana procentowej zmiany liczby limfocytów w gr. CLA 3,5 w 96 tyg. w stosunku do początku badania: 43,5%							
Limfocyty	1	430	113 (26,3%)	435	51 (11,7%)	2,24 (1,66; 3,03) p < 0,0001	0,15 (0,09; 0,20) NNH = 7 (6; 11) p < 0,0001
	2	430	162 (37,7%)	435	20 (4,6%)	8,19 (5,25; 12,79) p < 0,0001	0,33 (0,28; 0,38) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001
	3	430	107 (24,9%)	435	2 (0,5%)	54,12 (13,45; 217,82) p < 0,0001	0,24 (0,20; 0,29) NNH = 5 (4; 5) p < 0,0001
	4	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1308
Płytki krwi	1	430	44 (10,2%)	435	16 (3,7%)	2,78 (1,59; 4,85) p = 0,0003	0,07 (0,03; 0,10) NNH = 16 (11; 32) p = 0,0001
	2	430	1 (0,2%)	435	3 (0,7%)	0,34 (0,04; 3,23) p = 0,3457	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3202
	3	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
Leukocyty	3	430	6 (1,4%)	435	2 (0,5%)	3,03 (0,62; 14,95) p = 0,1724	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1513
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
Parametry wątrobowo-żółciowe							
Fosfataza alkaliczna	3	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
ALT	3	430	5 (1,2%)	435	4 (0,9%)	1,26 (0,34; 4,68)	0,00 (-0,01; 0,02)

Parametr laboratoryjny	Stopień	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
						p = 0,7251	p = 0,7246
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
AST	3	430	2 (0,5%)	435	1 (0,2%)	2,02 (0,18; 22,23) p = 0,5644	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5570
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
bilirubina	3	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
Parametry związane z pracą nerek							
Kreatynina	3	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
	4	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Kladrybina w tabletkach w porównaniu do placebo nie wpływała na istotnie większe obniżenie stężenia hemoglobiny. U większości chorych obserwowano redukcję stężenia hemoglobiny o nasileniu 1 stopnia (około 20% chorych w obu grupach). Redukcja stopnia 2 i 3 wystąpiła u kilku procent pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej anemii. Pozostałe parametry laboratoryjne – liczba neutrofilów, limfocytów oraz płytek krwi – ulegały istotnie częściej redukcji w grupie chorych leczonych CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do grupy PBO.

Ryzyko wystąpienia redukcji liczby neutrofilów stopnia 1 i 2 było znamienne wyższe w grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo, RR = 1,55 (95% CI: 1,03; 2,33), NNH = 24 (95% CI: 13; 340), p = 0,0375 i RR = 2,14 (95% CI: 1,24; 3,68), NNH = 22 (95% CI: 13; 71), p = 0,0063. Odnotowano 1 przypadek ciężkiej neutropenii w grupie chorych leczonych CLA 3,5 mg.

Zgodnie z oczekiwaniami (na podstawie mechanizmu działania leku), u wszystkich pacjentów leczonych CLA odnotowano redukcję liczby limfocytów. W czasie 96 tygodni badania liczba limfocytów utrzymywała się w zakresie wartości prawidłowych (stopień 0 wg CTCAE) u 10,2 % chorych leczonych CLA 3,5 mg, w porównaniu do 83,2 % w grupie PBO. Redukcje liczby limfocytów o nasileniu stopnia 1, 2 i 3 raportowano u ponad 25% chorych leczonych kladrybiną (dla każdego z tych stopni), natomiast w grupie placebo zmniejszenie liczby limfocytów stopnia 1 wystąpiło u 11,7% chorych, a stopnia 2 lub 3 u 4,6 i 0,5% pacjentów. Redukcja stopnia 4 wystąpiła u mniej niż 1% chorych w grupie kladrybiny w

tabletkach. Ryzyko wystąpienia redukcji liczby limfocytów było każdorazowo istotnie statystycznie większe w grupie kladrybiny w tabletkach, wobec placebo, z wyjątkiem redukcji stopnia 4:

- redukcja liczby limfocytów stopnia 1: RR = 2,24 (95% CI: 1,66; 3,03), NNH = 7 (95% CI: 6; 11), $p < 0,0001$,
- redukcja liczby limfocytów stopnia 2: RR = 8,19 (95% CI: 5,25; 12,79), NNH = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$,
- redukcja liczby limfocytów stopnia 3: 54,12 (95% CI: 13,45; 217,82), NNH = 5 (95% CI: 4; 5), $p < 0,0001$.

Ciężką neutropenię w grupie CLA 3,5 mg/kg raportowano u 3 chorych, a ciężką trombocytopenię i pancytopenię u jednego pacjenta. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiej niedokrwistości.

Zmniejszenie liczby płytek krwi o nasileniu stopnia 1 raportowano u 10,2% chorych w grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do 3,7% w grupie PBO. Ryzyko wystąpienia tego AE było ponad dwukrotnie większe w grupie kladrybiny w tabletkach i był to istotny statystycznie wynik, RR = 2,78 (95% CI: 1,59; 4,85), NNH = 16 (95% CI: 11; 32), $p = 0,0003$. Redukcja stopnia 2 lub 3 wystąpiła u pojedynczych pacjentów, a redukcji o nasileniu stopnia 4 nie stwierdzono w ogóle.

Odnotowano redukcję stopnia 3 liczby leukocytów u 1,4% pacjentów z grupy CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do 0,5% z grupy PBO, nie stwierdzono natomiast żadnego przypadku redukcji stopnia 4. Spośród parametrów związanych z pracą wątroby i dróg żółciowych odnotowano pojedyncze przypadki redukcji stopnia 3 aktywności aminotransferazy alaninowej oraz aminotransferazy asparaginianowej, analiza ryzyka wystąpienia tych AEs nie była istotna statystycznie. W grupie CLA 3,5 mg/kg odnotowano jeden przypadek obniżenia stężenia kreatyniny stopnia 4 i żadnego w grupie PBO.

Zaburzenia parametrów wątrobowo-żółciowych występowały rzadko; nie odnotowano takich zdarzeń o nasileniu stopnia 4. Zwiększenie aktywności ALT, AST i zwiększone stężenie bilirubiny wystąpiły z podobną częstością w obu grupach, u mniej niż 1,5% pacjentów.

W grupie CLA 3,5 mg/kg u jednego chorego raportowano wzrost stężenia kreatyniny stopnia 4 w 9. tygodniu badania. Wystąpienie tego AE nie zostało wyjaśnione i według autorów publikacji raczej nie było konsekwencją stosowania leczenia CLA. Pacjent ten ukończył wszystkie zaplanowane cykle leczenia (4 CLA 3,5 mg/kg i 2 PBO). Było to jedyne AE związane z zaburzeniami pracy nerek, w grupie placebo nie stwierdzono takich zdarzeń.

5.6.3 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały zarówno w grupie chorych leczonych kładrybiną w tabletkach, jak i w grupie placebo. Dodatkowo badacze oceniali stopień ciężkości AEs związanych z zakażeniami i zarażeniami wg następującej skali:

- łagodne: skutki AEs łatwo tolerowane przez pacjenta,
- umiarkowane: ujemny wpływ na typowy dla danego pacjenta poziom aktywności,
- ciężkie: wystąpienie znaczącego upośledzenia funkcjonowania (niezdolność wykonywania codziennych czynności i/lub stan zagrażający życiu).

Dane dotyczące częstości występowania zakażeń i zarażeń, ogółem i poszczególnych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (Giovannoni 2010, Cook 2011).

Zakażenia	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
	N	n (%)	N	n (%)			
Ogółem ^c	430	205* (47,7%) 550 zdarzeń	435	185* (42,5%) 500 zdarzeń	1,12 (0,97; 1,30) p = 0,1289	0,05 (-0,01; 0,12) p = 0,1278	
Półpasiec ^a	430	8 (1,9%)	435	0 (0,0%)	17,20 (1,00; 297,02) p = 0,0503	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0069	
Pierwotne zarażenie ospą wietrzną ^b	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935	
Zakażenia, w podziale pod względem nasilenia							
Łagodne	n chorych	430	159 (37,0%)	435	145 (33,3%)	1,11 (0,93; 1,33) p = 0,2623	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2615
	n zdarzeń	2514	354 (14,1%)	1958	330 (16,9%)	–	–
Umiarkowane	n chorych	430	116 (27,0%)	435	102 (23,4%)	1,15 (0,91; 1,45) p = 0,2328	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2318
	n zdarzeń	2514	194 (7,7%)	1958	165 (8,4%)	–	–
Ciężkie	n chorych	430	2 (0,5%)	435	3 (0,7%)	0,67 (0,11; 4,02) p = 0,6652	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6628
	n zdarzeń	2514	2 (0,1%)	1958	5 (0,3%)	–	–
Ogółem, w tygodniach 0-48	n chorych	430	165 (38,4%)	435	149 (34,3%)	1,12 (0,94; 1,34) p = 0,2084	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,2074
	n zdarzeń	2514	315 (12,5%)	1958	295 (15,1%)	–	–
Ogółem, w tygodniach 48-96	n chorych	430	141 (32,8%)	435	102 (23,4%)	1,40 (1,13; 1,74) p = 0,0025	0,09 (0,03; 0,15) NNH = 11 (7; 30)

Zakażenia	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
n zdarzeń	2514	235 (9,3%)	1958	205 (10,5%)	–	–

p = 0,0021

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^a charakter dermatomalny, żaden nie był rozsiały;

^b wszystkie wyleczono bez powikłań;

^c 99,6% i 99,0% odpowiednio w grupach CLA 3,5 i PBO ocenionych było przez badaczy jako łagodne lub umiarkowane.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych była wyższa o 5 p.p. w grupie CLA 3,5 mg/kg względem grupy PBO (47,7% vs 42,5%), różnica nie była znamienna statystycznie. Pierwotne zarażenie ospą wietrzną raportowano u jednej osoby w każdej z grup, wyleczono je bez powikłań. Półpasiec odnotowano u 8 chorych, tylko w grupie kładrybiny w tabletkach (1,9%), ale różnica wobec placebo nie była istotna statystycznie. Wszystkie zarażenia półpaścem miały charakter dermatomalny i ograniczony powierzchniowo.

Według oceny badaczy większość zakażeń i zarażeń określono jako łagodne lub umiarkowane, 99,6% i 99,0%, odpowiednio CLA 3,5 mg/kg vs PBO.

5.6.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W publikacji *Giovannoni 2010* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse events*) w badaniu *CLARITY*. W suplemencie do niniejszej publikacji wymieniono wszystkie SAEs występujące u uczestników badania. W publikacji *Cook 2011* zdefiniowano SAEs jako zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, wymagające niezwłocznej hospitalizacji lub przedłużenia obecnie trwającej, wrodzone anomalie i/lub wady powodujące uciążliwą lub znaczącą niepełnosprawność lub niezdolność oraz AEs w inny sposób ważne z medycznego punktu widzenia. Dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 55. Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (publikacja *Giovannoni 2010* i jej suplement).

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
SAEs ogółem	430	36 (8,4%)	435	28 (6,4%)	1,30 (0,81; 2,09) p = 0,2786	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,2769
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	430	10 (2,3%)	435	7 (1,6%)	1,45 (0,56; 3,76) p = 0,4506	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4482
Zapalenie płuc	430	3 (0,7%)	435	3 (0,7%)	1,01 (0,21; 4,98) p = 0,9887	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9887

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zapalenie wyrostka robaczkowego	430	0 (0,0%)	435	2 (0,5%)	0,20 (0,01; 4,20) p = 0,3019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2469
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
Zakażenie dróg moczowych	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Przewlekłe zapalenie zatok	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Wirusowe zapalenie wątroby typu C	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Półpasiec	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Grypa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Bakteryjne zapalenie mięśnia sercowego	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zapalenie jajników i jajowodów	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Ropień podskórny	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	430	3 (0,7%)	435	3 (0,7%)	1,01 (0,21; 4,98) p = 0,9887	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9887
Kamica żółciowa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Toksyczne zapalenie wątroby	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Torbiel wątrobowy	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia wątroby	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	430	4 (0,9%)	435	2 (0,5%)	2,02 (0,37; 10,99) p = 0,4144	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4053
Wrzodziejące zapalenie okrężnicy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zatrucie pokarmowe	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Wrzód gastryczny	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia ruchów żołądkowo-jelitowych	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Przepuklina pachwinowa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Ostre zapalenie trzustki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Nawracające zapalenie trzustki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zapalenie otrzewnej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Mała perforacja jelit	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	430	9 (2,1%)	435	2 (0,5%)	4,55 (0,99; 20,95) p = 0,0516	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0322
Złamanie stawu skokowego	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
Upadek	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
Wstrząs/kontuzja	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kości twarzy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie szyjki kości udowej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kości udowej	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zwichnięcie stawu	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kręgu lędźwiowego	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Przedawkowanie	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Urazowa odma opłucnowa	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Pooperacyjna niedrożność jelita	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kości promieniowej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie żeber	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Krwak podtwardówkowy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Złamanie kości piszczelowej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kończyny górnej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Rozejście się brzegów rany	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Nowotwory łagodne, złośliwe, nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Nowotwory ogółem	430	6 (1,4%)	435	0 (0,0%)	13,15 (0,74; 232,72) p = 0,0788	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0220
Mięśniak gładkokomórkowy macicy	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1308
Czerniak złośliwy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Rak jajnika	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Przerzutowy rak trzustki	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia psychiatryczne						
Zaburzenia psychiatryczne ogółem	430	4 (0,9%)	435	1 (0,2%)	4,05 (0,45; 36,06) p = 0,2104	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1753
Samobójstwo	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Depresja	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Intencjonalne samookaleczenie	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenie umysłowe	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Atak paniki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia serca						
Zaburzenia serca ogółem	430	1 (0,2%)	435	4 (0,9%)	0,25 (0,03; 2,25) p = 0,2180	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1807
Ostry zawał mięśnia sercowego	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Dusznicza bolesna	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Arytmia (niemiarowość)	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego (Hisa)	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Przerost mięśnia sercowego	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Kardiomiopatia	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zawał mięśnia sercowego	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	430	1 (0,2%)	435	2 (0,5%)	0,51 (0,05; 5,56) p = 0,5773	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5690
Ból w klatce piersiowej	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Gorączka	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Astenia	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i związane z tkanką łączną						
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i związane z tkanką łączną ogółem	430	2 (0,5%)	435	1 (0,2%)	2,02 (0,18; 22,23) p = 0,5644	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5570
Ból w kończynach	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Występ krążka międzykręgowego (<i>intervertebral disc protrusion</i>)	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Ból mięśni	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	430	0 (0,0%)	435	3 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,79) p = 0,2003	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1319
Duszność	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zatorowość płucna	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Obrzęk płuc	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia układu nerwowego						
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
Zmieniony stan świadomości	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Konwulsje	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Skurcz twarzy	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Udar krwotoczny	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						
Ciąża, połóg i AEs zw. z okresem okołoporodowym	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
Spontaniczna aborcja	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Ciąża	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Ciąża pozamaciczna	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1308
Limfopenia	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1308
Neutropenia	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Leukopenia	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
Kamień moczowodowy	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Kamica nerkowa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Marskość nerki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Kolka nerkowa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Przewlekła niewydolność nerek	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Dysplazja piersi	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Krwotok maciczny	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Liszaj twardzinowy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia naczyniowe						
Zaburzenia naczyniowe ogółem	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia tętnicze	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Hiperglikemia	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia oka						
Zaburzenia oka ogółem	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Opadanie powieki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791

* obliczono na podstawie własnych danych;

najczęściej występujące poszczególne SAEs (raportowane u > 1% pacjentów w dowolnej grupie, stanowiące dwukrotność częstości w grupie przeciwnej); CLA 3,5 mg/kg vs PBO, liczba zdarzeń (%): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone: 6 (0,2%) vs 0 (0,0%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 5 (0,2%) vs 4 (0,2%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: 17 (0,7%) vs 3 (0,2%);

najczęściej występujące poszczególne SAEs (raportowane u > 0,5% pacjentów w dowolnej grupie, stanowiące dwukrotność częstości w grupie przeciwnej); CLA 3,5 mg/kg vs PBO, liczba zdarzeń (%): mięśniak gładkokomórkowy macicy: 3 (0,1%) vs 0 (0,0%), limfopenia: 3 (0,1%) vs 0 (0,0%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 36 (8,4%) pacjentów leczonych CLA 3,5 mg/kg oraz 28 (6,4%) z grupy PBO, odpowiednio 61 i 44 zdarzeń. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze raportowano jako SAEs u 2,3% i 1,6% chorych w grupach CLA 3,5 mg/kg i PBO. U jednego z leczonych kładrybiną w rozpatrywanej w niniejszym raporcie dawce, rozwinął się półpasiec do postaci ciężkiej. Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane) rozpatrywane jako ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 6 (1,4%) pacjentów z grupy CLA, w tym: u 3 (0,7%) był to mięśniak gładkokomórkowy macicy, natomiast w pojedynczych przypadkach stwierdzono czerniaka złośliwego (1 [0,2%] pacjent), rak jajnika (1 [0,2%] pacjent) oraz przerzutowego raka trzustki (1 [0,2%] pacjent). W badaniu ogółem nie odnotowano przypadków nowotworów o podłożu hematologicznym, nie odnotowano również żadnego przy-

padku ciężkich nowotworów w grupie PBO. Szczegółowe informacje odnośnie ryzyka wystąpienia nowotworów podczas terapii kladrybiną w tabletkach zebrano w następnym rozdziale.

Poszczególne SAEs występowały rzadko, u pojedynczych pacjentów (< 1%). Dla żadnego SAE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

5.6.5 Nowotwory i standaryzowany współczynnik zachorowalności (SIR)

Autorzy badania *CLARITY* przedstawili dane na temat odnotowanych nowotworów (łagodnych, złośliwych i nieokreślonych). Dodatkowo w analizie post-hoc (publikacja *Cook 2011*) obliczono standaryzowany współczynnik zachorowalności, SIR (z ang. *Standardized Incidence Ratio*), w celu porównania zaobserwowanej liczby zachorowań na raka w badaniu *CLARITY* do spodziewanej częstości ich występowania w referencyjnej populacji znormalizowanej według kraju, płci i wieku. SIR uzyskano dzieląc liczbę zaobserwowanych przypadków zachorowania przez oczekiwaną liczbę zachorowań. Współczynniki zachorowalności na raka (z ang. *Cancer Incidence Rates*) pochodzą z *Cancer Incidence in FIVE Continents Vol. IX (1998-2002)*. Dla pięciu krajów, dla których dane były niedostępne, zastosowano współczynniki zachorowalności krajów podobnych pod względem geograficznym i kulturowym.

Dane dotyczące występowania złośliwych nowotworów oraz standaryzowanego współczynnika zachorowalności (SIR) na nowotwory złośliwe przedstawia poniższa tabela.

Tabela 56. Nowotwory łagodne i złośliwe; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY (Cook 2011)*.

Nowotwór złośliwy	CLA 3,5 mg/kg mc.		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Nowotwory łagodne						
Mięśniak gładkokomórkowy macicy, łagodny	430	5 (1,2%)	435	1 (0,2%)	5,06 (0,59; 43,12) p = 0,1382	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0991
Nowotwory złośliwe, SIR = 0,99 (95% CI: 0,25; 2,70)						
Czerniak, złośliwy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Rak trzustki, złośliwy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Rak jajnika, złośliwy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766

Wystąpienie łagodnej postaci mięśniaka gładkokomórkowego macicy raportowano u 3 (0,7%) chorych z grupy 3,5 mg/kg (zdarzenia te sklasyfikowano jako SAEs) i 1 (0,2%) chorego z grupy PBO.

W grupie pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg wystąpiły 3 nowotwory złośliwe: czerniak, rak trzustki i rak jajnika, zdiagnozowano je po upływie, odpowiednio, 14, 17 i 12 miesięcy od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia. Złośliwy rak trzustki wystąpił u niepijącej i niepalącej 61-letniej kobiety, z obecnymi w wywiadzie: przewlekłym zapaleniem żołądka i dwunastnicy, uchyłkiem żołądka, wrzodem żołądka, kamicą żółciową i wykonanym zabiegiem cholecystektomii, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, hiperlipoproteinemią i astmą (przewlekłe leczone sterydami). Rak ten dał przerzuty do wątroby. Pacjentka uczestniczyła we wszystkich 6 cyklach (4 cykle CLA i 2 cykle placebo), tzn. przyjęła łącznie dawkę skumulowaną kladrybiny w tabletkach: 3,5 mg/kg mc. Złośliwy czerniak, stadium IIA, T3a, N0 M0 wystąpił u 48-letniej kobiety z nadciśnieniem w wywiadzie, która również przyjęła łącznie 3,5mg/kg mc. kladrybiny w tabletkach. Złośliwy, niepotwierdzony rak jajnika wystąpił u 46-letniej kobiety, która przyjęła łącznie 1,75 mg/kg mc. . Nie dysponowano historią choroby tej pacjentki.

Przeprowadzona analiza ryzyka względnego występowania poszczególnych nowotworów w grupie 3,5 mg/kg i PBO nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy.

SIR dla nowotworów złośliwych (3 przypadki w grupie CLA 3,5 mg) w porównaniu do współczynnika w populacji dopasowanej do badanej populacji pod względem kraju, płci i wieku wyniósł 0,99 (95% CI: 0,25; 2,70), a więc wykazano że częstość obserwowano w badaniach nie różniła się istotnie od tej w populacji ogólnej. Do obliczeń SIR nie uwzględniano zdarzeń następujących po upływie 96 tygodnia badania.

5.6.6 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu CLARITY podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Cook 2011).

AEs prowadzące do przerwania leczenia	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia (<i>treatment discontinuation</i>):	430	15 (3,5%)	435	9 (2,1%)	1,69 (0,75; 3,81) p = 0,2093	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2040
Limfopenia	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
Leukopenia	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS

AEs prowadzące do przerwania leczenia	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zmniejszenie liczby limfocytów†	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Nieprawidłowa liczba limfocytów†	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Ciąża	430	0 (0,0%)	435	3 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,79) p = 0,2003	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1319
Pozostałe AEs ^	430	11 (2,6%)	435	6 (1,4%)	1,85 (0,69; 4,97) p = 0,2194	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2121
AEs prowadzące do zakończenia badania (<i>study withdrawal</i>)	430	5 (1,2%)	435	5 (1,1%)	1,01 (0,29; 3,47) p = 0,9853	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9853

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia (wyniki podane dla połączonych grup CLA 3,5 mg/kg i CLA 5,25 mg vs PBO): zakażenia i zarażenia: 5 (0,6%) vs 2 (0,5%); zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 3 (0,3%) vs 1 (0,2%); nowotwory (łagodne, złośliwe i nieprecyzowane): 4 (0,5%) vs 0 (0,0%); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 4 (0,5%) vs 0 (0,0%);

† nie zdefiniowano różnicy pomiędzy zmniejszeniem liczby limfocytów a nieprawidłową liczbą limfocytów.

W grupie leczonej kładrybiną w dawce 3,5 mg/kg masy ciała, 3,5% chorych przerwało leczenie z powodu AEs, natomiast w grupie PBO odsetek ten wynosił 2,1%. Limfopenia była przyczyną przedwczesnego zakończenia terapii u 2 pacjentów w grupie CLA 3,5 mg/kg vs 0 w grupie PBO. W obu grupach pozostałe AEs prowadzące do zakończenia leczenia występowały z podobną częstością. U trzech pacjentek w grupie kontrolnej przerwano leczenie z powodu ciąży, a u żadnej w grupie interwencji. Analiza względnego ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs ogółem nie uzyskała istotności statystycznej. Ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu AEs (ogółem i dla każdego pojedynczego AE) nie różniło się znacząco statystycznie pomiędzy grupami CLA 3,5 mg/kg vs PBO.

Po pięciu chorych w grupie CLA 3,5 mg/kg i placebo (odpowiednio 1,2% vs 1,1%) wycofano z badania z powodu AEs. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

5.6.7 Zgony

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zgonów odnotowanych w badaniu *CLARITY*.

Tabela 58. Liczba i odsetek zgonów; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Zgony	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgony ogółem	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *CLARITY* wystąpiły łącznie 4 zgony, po 2 w obu grupach, oszacowane pomiędzy grupami względne ryzyko wystąpienia zgonu było nieistotne statystycznie.

W grupie CLA 3,5 mg/kg wystąpiły 2 zgony, jeden w czasie trwania badania, drugi po jego zakończeniu. Przyczynami tych zgonów były odpowiednio: ostry zawał serca u pacjenta z cukrzycą typu II oraz rak trzustki naciekający do wątroby. Zgony w grupie PBO, wystąpiły w czasie trwania badania, były spowodowane: samobójstwem (kobieta z rozpoznaną depresją) oraz udarem krwotocznym (chora z rozpoznany samoistnym nadciśnieniem tętniczym).

5.6.8 Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji HDA na podstawie publikacji *Giovannoni 2018*

W publikacji *Giovannoni 2018* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla wybranych punktów końcowych: zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), zdarzeń o poważnym stopniu nasilenia (ang. *severe*) oraz ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs). Wyniki przedstawiono dla chorych z dużą aktywnością choroby – HDA, oraz podgrupy oznaczanej jako HRA (szczegółowe definicje tych podgrup przedstawiono przy okazji opisu populacji badania *CLARITY*). Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*, publikacja *Giovannoni 2018*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
HDA (<i>Giovannoni 2018</i>)						
AEs	131	99 (75,6%)	131	100 (76,3%)	0,99 (0,86; 1,13) p = 0,8851	-0,01 (-0,11; 0,10) p = 0,8851
TRAEs	131	68 (51,9%)	131	53 (40,5%)	1,28 (0,98; 1,67) p = 0,0655	0,11 (-0,01; 0,23) p = 0,0613
Zdarzenia o poważnym stopniu nasilenia (ang. <i>severe</i>)	131	10 (7,6%)	131	12 (9,2%)	0,83 (0,37; 1,86) p = 0,6565	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6558
SAEs	131	17 (13,0%)	131	10 (7,6%)	1,70 (0,81; 3,57) p = 0,1614	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1533
HRA (<i>Giovannoni 2018</i>)						
AEs	142	109 (76,8%)	148	112 (75,7%)	1,01 (0,89; 1,15) p = 0,8282	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8282
TRAEs	142	74 (52,1%)	148	61 (41,2%)	1,26 (0,99; 1,62) p = 0,0646	0,11 (-0,01; 0,22) p = 0,0614
Zdarzenia o poważnym stopniu nasilenia (ang. <i>severe</i>)	142	10 (7,0%)	148	17 (11,5%)	0,61 (0,29; 1,29) p = 0,1989	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1896

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
SAEs	142	17 (12,0%)	148	11 (7,4%)	1,61 (0,78; 3,32) p = 0,1960	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1914

W obu podgrupach stwierdzono podobną częstość występowania rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych wśród chorych otrzymujących placebo oraz chorych leczonych kładrybiną, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa kładrybiny w tabletkach wśród chorych z dużą aktywnością choroby.

5.6.9 Wyniki analizy bezpieczeństwa w fazie wydłużonej CLARITY EXTENSION

W fazie wydłużonej – CLARITY EXTENSION wyróżniono 5 grup leczenia:

- **CP 3,5 mg/kg:** kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION;
- **CP 5,25 mg/kg:** kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION;
- **CC 7 mg/kg:** kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION;
- **CC 8,75 mg/kg:** kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION;
- **PC 3,5 mg/kg:** placebo w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION.

W analizach w niniejszym raporcie uwzględniono tylko grupy z prawidłowym dawkowaniem kładrybiny w tabletkach (zalecanym w ChPL MAVENCLAD® 2018) – grupę CLA 3,5 mg/kg mc., która w fazie wydłużonej otrzymywała placebo (CP 3,5 mg/kg mc.) oraz grupę placebo, która w fazie wydłużonej otrzymywała CLA 3,5 mg/kg mc. (PC 3,5 mg/kg mc.).

Wyniki analizy bezpieczeństwa CLARITY EXTENSION zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CLARITY EXTENSION (Giovannoni 2017).

AEs	PC 3,5 mg/kg mc. N = 244	CP 3,5 mg/kg mc. N = 98	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	194 (79,5%)	74 (75,5%)	1,05 (0,93; 1,20) p = 0,4349	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4289
SAEs	22 (9,0%)	16 (16,3%)	0,55 (0,30; 1,01) p = 0,0524	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0788
Zgony	0 (0,0%)	2 (2,0%) ^a	0,08 (0,00; 1,67) p = 0,1034	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2030

AEs	PC 3,5 mg/kg mc. N = 244	CP 3,5 mg/kg mc. N = 98	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do przerwania leczenia	26 (10,7%)	3 (3,1%)	3,48 (1,08; 11,24) p = 0,0370	0,08 (0,02; 0,13) NNH = 14 (8; 42) p = 0,0039
Limfopenia prowadząca do przerwania leczenia	15 (6,1%)	0 (0,0%)	12,53 (0,76; 207,33) p = 0,0775	0,06 (0,03; 0,10) p = 0,0003
Zmniejszenie liczby limfocytów	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2,02 (0,10; 41,71) p = 0,6489	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3927
Zakażenia i zarażenia	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374
Ciąża	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2,02 (0,10; 41,71) p = 0,6489	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3927
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2,02 (0,10; 41,71) p = 0,6489	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3927
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2,02 (0,10; 41,71) p = 0,6489	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3927
AEs odnotowane u ≥ 5% pacjentów				
Limfopenia	69 (28,3%)	9 (9,2%)	3,08 (1,60; 5,92) p = 0,0007	0,19 (0,11; 0,27) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	45 (18,4%)	19 (19,4%)	0,95 (0,59; 1,54) p = 0,8391	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8407
Ból głowy	38 (15,6%)	20 (20,4%)	0,76 (0,47; 1,24) p = 0,2776	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,3023
Ból pleców	28 (11,5%)	9 (9,2%)	1,25 (0,61; 2,55) p = 0,5406	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5197
Grypa	17 (7,0%)	11 (11,2%)	0,62 (0,30; 1,28) p = 0,1950	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2345
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (7,8%)	8 (8,2%)	0,95 (0,43; 2,11) p = 0,9070	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9079
Zakażenie dróg moczowych	17 (7,0%)	6 (6,1%)	1,14 (0,46; 2,80) p = 0,7785	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7723
Leukopenia	12 (4,9%)	1 (1,0%)	4,82 (0,64; 36,57) p = 0,1282	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0232
Ból kończyn	11 (4,5%)	8 (8,2%)	0,55 (0,23; 1,33) p = 0,1860	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2336
Zapalenie oskrzeli	17 (7,0%)	6 (6,1%)	1,14 (0,46; 2,80) p = 0,7785	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7723
AEs o szczególnym znaczeniu				
Limfopenia 3 lub 4 st.	61 (25,0%)	5 (5,1%)	4,90 (2,03; 11,83) p = 0,0004	0,20 (0,13; 0,27) NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001

AEs	PC 3,5 mg/kg mc. N = 244	CP 3,5 mg/kg mc. N = 98	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Limfopenia 4 st.	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374
Ustąpienie limfopenii 3-4 st. (<i>recovery</i>)	50 (82,0%)	5 (100,0%)	4,02 (1,65; 9,77) p = 0,0022	0,15 (0,09; 0,22) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
Średnia (SD), mediana (zakres) czasu do ustąpienia limfopenii 3-4 st. [dni]	160,2 (160,4) 111,3 (5-701)	41,0 (33,5) 22,00 (14-85)	-	-
Zakażenia i zarażenia				
Zakażenia i zarażenia ogółem	110 (45,1%)	48 (49,0%)	0,92 (0,72; 1,18) p = 0,5070	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5139
SAEs ogółem	7 (2,9%)	2 (2,0%)	1,41 (0,30; 6,65) p = 0,6675	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6425
Półpasiec	5 (2,0%)	2 (2,0%)	0,20 (0,02; 2,19) p = 0,1878	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2723
Opryszczka ust	1 (0,4%)	2 (2,0%)	0,80 (0,07; 8,76) p = 0,8574	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8635
Opryszczka pospolita	2 (0,8%)	1 (1,0%)	0,80 (0,07; 8,76) p = 0,8574	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8635
Zakażenie wirusem opryszczki	2 (0,8%)	1 (1,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374
Ospa wietrzna	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0,13 (0,01; 3,28) p = 0,2183	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4184
WZW typu B	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,92 (0,72; 1,18) p = 0,5070	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5139
Nowotwory złośliwe oraz niesprecyzowane	1 (0,4%)	2 (2,0%)	0,20 (0,02; 2,19) p = 0,1878	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2723
Czerniak złośliwy	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,13 (0,01; 3,28) p = 0,2183	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4184
Rak podstawnomórkowy	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,13 (0,01; 3,28) p = 0,2183	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4184
Rak przewodu żółciowego z przerzutami do węzłów chłonnych	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

^a utonięcie oraz nieznaną powód zgonu.

W fazie *CLARITY EXTENSION* zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie 80% pacjentów w obu grupach. Ciężkie AEs odnotowano u 9,0% chorych w grupie otrzymującej CLA 3,5 mg/kg w fazie wydłużonej i u 16,3% otrzymującej placebo. Różnica nie była istotna statystycznie. Odnotowano 2 zgony, obydwa wystąpiły w grupie CP 3,5 mg/kg mc. i nie zostały uznane za związane z kładrybiną – jeden w wyniku utonięcia. Brak istotnych różnic wobec grupy PC 3,5 mg/kg mc.

Z powodu AEs leczenie przerwało 10,7% i 3,1% chorych odpowiednio z grup PC 3,5 mg/kg mc. i CP 3,5 mg/kg mc. Oszacowane ryzyko przerwania leczenia z powodu AEs było istotnie statystycznie większe u

chorych otrzymujących w fazie wydłużonej kładrybinę w porównaniu do placebo, RR = 3,48 (95% CI: 1,08; 11,24), NNH = 14 (95% CI: 8; 42), p = 0,0370. Najczęstszym AEs prowadzącym do przerwania leczenia była limfopenia (6,1% vs 0,0% odpowiednio w grupach PC 3,5 mg/kg mc. i CP 3,5 mg/kg mc.). Pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u pojedynczych pacjentów.

Spośród **AEs raportowanych u ≥ 5% pacjentów** w grupie PC 3,5 mg/kg mc. najczęstsza była limfopenia, odnotowana u 28,3% chorych w porównaniu do 92% w grupie CP 3,5 mg/kg mc. Oszacowane ryzyko było istotnie statystycznie większe w grupie otrzymującej kładrybinę w fazie wydłużonej, RR = 3,08 (95% CI: 1,60; 5,92), NNH = 6 (95% CI: 4; 10), p = 0,0007. Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz ból głowy występowały u około 20% chorych w obu grupach, 18,4% vs 19,4% i 15,6% vs 20,4% odpowiednio w grupach PC 3,5 mg/kg mc. i CP 3,5 mg/kg mc. Dla pozostałych AEs odnotowanych u ≥ 5% pacjentów również nie wykazano istotnych różnic między grupami, były to: ból pleców, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, leukopenia, ból kończyn i zapalenie oskrzeli.

Limfopenia o nasileniu stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 25,0% chorych w grupie PC 3,5 mg/kg mc. i 5,1% w grupie CP 3,5 mg/kg mc. Ryzyko wystąpienia limfopenii stopnia 3 lub 4 było istotnie statystycznie większe w grupie PC 3,5 mg/kg mc., RR = 4,90 (95% CI: 2,03; 11,83), NNH = 6 (95% CI: 4; 8), p = 0,0004. Limfopenię o nasileniu stopnia 4 odnotowano tylko u jednego pacjenta w grupie PC 3,5 mg/kg mc.

Zakażenia i zarażenia raportowano u prawie połowy chorych w obu grupach – 45,1% vs 49,0% odpowiednio w grupach PC 3,5 mg/kg mc. i CP 3,5 mg/kg mc. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Jako zdarzenia ciężkie uznano odpowiednio 2,9% i 2,0%. Najczęstszym był półpasiec, odnotowany u 2% chorych w obu grupach.

W grupie PC 3,5 mg/kg mc. wystąpił jeden **nowotwór** – czerniak złośliwy, a w grupie CP 3,5 mg/kg mc. – dwa, rak podstawnokomórkowy i rak przewodu żółciowego z przerzutami do węzłów chłonnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia nowotworów.

Ogółem ocena bezpieczeństwa i tolerancji w fazie *CLARITY EXTENSION* była porównywalna do uzyskanej w *CLARITY*. Najczęstszym AE była limfopenia, również najczęściej spośród wszystkich AEs prowadziła do przerwania leczenia.

6 Kladrybina vs fingolimod, natalizumab oraz interferon beta-1a – badanie bez randomizacji Kalincik 2017

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Próba *Kalincik 2017* była wieloośrodkowym, obserwacyjnym badaniem kohortowym przeprowadzonym na podstawie rejestru chorych ze stwardnieniem rozsianym (MSBase) porównujących chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach, fingolimod, natalizumab lub interferon beta, z dopasowaniem grup na podstawie miary prawdopodobieństwa (statystyczny wpływ netto, ang. *propensity-score-matched analysis*). Celem badania było porównanie skuteczności kladrybiny w tabletkach z fingolimodem, natalizumabem oraz interferonem beta u chorych ze stwardnieniem rozsianym.

Tabela 61. Charakterystyka metodyki badania bez randomizacji.

Badanie	Rodzaj próby	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NICE	Zakres czasowy obserwacji	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Kalincik 2017</i>	Badanie bez randomizacji z dopasowaniem grup na podstawie miary prawdopodobieństwa (ang. <i>propensity-score matched analysis</i>)	IVC nie dotyczy	różny	37 vs 1892 vs 1410 vs 1940 (CLA vs FIN vs NAT vs IFN B1a 44)	wieloośrodkowe	<i>National Health and Medical Research Council of Australia</i> , stowarzyszenia lekarskie

W ramach rejestru zidentyfikowano 37 pacjentów otrzymujących kladrybinę, dla których można było przeprowadzić dopasowanie do pacjentów otrzymujących fingolimod (N = 1892), natalizumab (N = 1410) oraz interferon (N = 1940). Dane dla poszczególnych pacjentów pochodziły z różnych ośrodków biorących udział w badaniu, natomiast sponsorem badania były stowarzyszenia lekarzy oraz australijski *National Health and Medical Research Council*.

Analizę przeprowadzono na podstawie danych z bazy MSBase, w osobnych, dopasowanych grupach: kladrybiny w tabletkach w porównaniu z fingolimodem, kladrybiny w tabletkach w porównaniu z natalizumabem oraz kladrybiny w tabletkach w porównaniu z interferonem beta-1a. Pacjentów przydzielano do odpowiednich grup przy pomocy algorytmu uwzględniającego dostępne dane wyjściowe pacjentów: płeć, wiek, czas trwania choroby, wynik EDSS, rodzaj stwardnienia rozsianego, liczba rzutów w ciągu 3 miesięcy poprzedzających terapię, liczbę wcześniejszych terapii w leczeniu SM oraz najbardziej efektywną wcześniejszą terapię. Pacjentów dopasowywano w stosunku 10:1. Za okres obserwacji dla dopasowanej pary przyjmowano krótszy z okresów obserwacji dla danego pacjenta z pary, ale gene-

ralnie przedstawiono wyniki z okresu 12 miesięcy leczenia. Analizy statystyczne prowadzono na parze dopasowanych wyników, zakładając poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Dane gromadzone w ramach bazy MSBase pochodziły z rutynowej praktyki klinicznej w ośrodkach zajmujących się opieką nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym, i dane były rejestrowane przy każdej wizycie danego pacjenta w ośrodku. Pracownicy danego ośrodka wprowadzali dane do bazy danych za pomocą internetowych systemów sieciowych, z rygorystyczną weryfikacją poprawności wprowadzonych danych.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: odsetek chorych wolnych od rzutów, czas do wystąpienia rzutu, czas do wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS.

Z uwagi na charakter badania, nie można było przeprowadzić oceny przepływu chorych w badaniu, gdyż do oceny wybrano tylko pełne rekordy pacjentów, dlatego nie ma ryzyka popełnienia błędu związanego z utartą pacjentów z badania. Ogółem, w ramach rejestru MSBase zidentyfikowano 111 chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach, oraz odpowiednio 9286, 4843 oraz 4125 otrzymujących interferon beta, fingolimod oraz natalizumab, z czego wybranych do dalszej analizy i procedury porównania wyników wybrano 37 rekordów dla kladrybiny w tabletkach, 1940 dla interferonu, 1892 dla fingolimodu oraz 1410 dla natalizumabu. Najczęstszą przyczyną wykluczenia rekordów był zbyt krótki okres obserwacji oraz brak informacji o wyjściowym wyniku w skali EDSS.

Tabela 62. Przepływ dostępnych danych w badaniu *Kalincik 2017*.

Ocena spełnienia kryteriów włączenia			
111 pacjentów z diagnozą SM, leczonych kladrybiną	9266 pacjentów z diagnozą SM, leczonych IFN beta	4843 pacjentów z diagnozą SM, leczonych fingolimodem	4125 pacjentów z diagnozą SM, leczonych natalizumabem
Liczba wykluczonych rekordów pacjentów i przyczyny wykluczenia			
10 stos. zabronione terapie	197 stos. zabronione terapie	203 stos. zabronione terapie	220 stos. zabronione terapie
19 niewystarczający okres obserwacji	2661 niewystarczający okres obserwacji	1466 niewystarczający okres obserwacji	1082 niewystarczający okres obserwacji
38 brak wyjściowego EDSS	3435 brak wyjściowego EDSS	1007 brak wyjściowego EDSS	1067 brak wyjściowego EDSS
6 za krótki okres obserwacji przed leczeniem	972 za krótki okres obserwacji przed leczeniem	243 za krótki okres obserwacji przed leczeniem	323 za krótki okres obserwacji przed leczeniem
1 postać CIS lub PPMS	81 postać CIS lub PPMS	32 postać CIS lub PPMS	23 postać CIS lub PPMS
Liczba uwzględnianych rekordów pacjentów			
37	1940	1892	1410

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Informacje odnośnie kryteriów włączenia do badania *Kalincik 2017* zebrano w tabeli poniżej. W badaniu nie wyszczególniono kryteriów wykluczenia pacjentów.

Tabela 63. Kryteria włączenia chorych w badaniu *Kalincik 2017*.

Badanie	Kryteria włączenia
<i>Kalincik 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • SM z wyjściowo postacią rzutową • Ekspozycja na jeden z analizowanych leków • ≥ 1 rok ciągłego leczenia danym lekiem w monoterapii • Brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem, mitoksantronem, rytuksymabem, wcześniejszego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych • Minimalny okres obserwacji – 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia oraz 2 wyniki oceny niepełnosprawności w odstępie ≥ 6 miesięcy, przy czym jeden z nich musiał być wykonany w trakcie leczenia • Dostępne dane odnośnie: płci, wieku, daty wystąpienia pierwszych objawów SM, daty rzutów choroby, rodzaj SM oraz wynik oceny niepełnosprawności w momencie podjęcia leczenia (rok przed leczeniem + 1 miesiąc po rozpoczęciu)

W badaniu uwzględniono pacjentów z wyjściowo rzutową (*relapse-onset*) postacią stwardnienia rozsianego, która obejmowała pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną (RRMS) oraz pacjentów z postacią wtórnie postępującą (SPMS). Do analizy wybrano chorych, którzy otrzymywali jeden z leków uwzględnianych w analizie nieprzerwanie przez co najmniej jeden rok w monoterapii (w przypadku kładrybiny w tabletkach, brano pod uwagę okres leczenia preparatem w postaci tabletek), przy czym wymagano by pacjenci nie otrzymywali wcześniej alemtuzumabu, mitoksantronu oraz rytuksymabu, a także braku wcześniejszych przeszczepów hematopoetycznych komórek macierzystych.

W ramach kryteriów włączenia zdefiniowano minimalny okres obserwacji, który powinny przedstawiać rekordy uwzględniane w analizie – włączono tylko takie, w których dostępne były wyniki na 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia, oraz dwa wyniki oceny niepełnosprawności wykonane po rozpoczęciu terapii, w odstępie co najmniej 6 miesięcy, z których przynajmniej jeden musiał pochodzić z okresu leczenia. Wymagano również, by uwzględniane rekordy zawierały dane wyjściowe odnośnie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych: płci, wieku, daty wystąpienia pierwszych objawów SM, daty rzutów choroby, rodzaju SM oraz wyniku oceny niepełnosprawności w momencie podjęcia leczenia. Dane te musiały pochodzić z okresu roku przed rozpoczęciem leczenia do 1 miesiąca po jego rozpoczęciu.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Kalincik 2017* przedstawiono wyjściowe charakterystyki dla pacjentów w dopasowanych podgrupach – dla porównania kladrybiny w tabletkach z fingolimodem (N = 32 vs N = 258) oraz dla porównania kladrybiny w tabletkach z natalizumabem (N = 26 vs N = 174). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Charakterystyki wyjściowe pacjentów w dopasowanych grupach dla porównania kladrybiny w tabletkach z fingolimodem oraz z natalizumabem, badanie *Kalincik 2017*.

Badanie	CLA vs FIN		CLA vs NAT		CLA vs IFN B1a 44	
	CLA (N = 32)	FIN (N = 258)	CLA (N = 26)	NAT (N = 174)	CLA (N = 22)	IFN B1a 44 (N = 167)
Płeć						
Odsetek kobiet, n (%)	26 (81%)	201 (78%)	20 (77%)	125 (72%)	17 (77%)	125 (75%)
Wiek						
Średni wiek (SD) [lata]	50 (10)	48 (8)	50 (9)	44 (10)	49 (10)	45 (8)
Czas trwania choroby						
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	14,1 (7,6; 23,8)	13,8 (8; 19,5)	14 (6,2; 17,9)	10 (4,5; 17,2)	13,5 (5,6; 18,3)	11,2 (6,5; 17,1)
Wyjściowy wynik EDSS						
EDSS, mediana (IQR) [punkty]	4,5 (3; 6)	3,5 (2; 5,5)	4 (2; 6)	3,5 (2; 5,5)	3,75 (2,25; 5,90)	3,5 (2; 4,5)
Rodzaj SM						
RRMS, n (%)	24 (75%)	216 (84%)	22 (85%)	154 (89%)	19 (86%)	151 (90%)
SPMS, n (%)	8 (25%)	42 (16%)	4 (15%)	20 (11%)	3 (14%)	16 (10%)
Liczba rzutów						
Średnia liczba rzutów w okresie 3 miesięcy poprzedzających leczenie (SD)	0,2 (0,4)	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)	0,2 (0,4)	0,1 (0,4)	0,2 (0,4)
Odstęp między kolejnymi wizytami						
Odstęp między kolejnymi wizytami, mediana (IQR) [miesiące]	6 (4; 12)	6 (3; 6)	6 (4; 12)	4 (3; 6)	6 (4; 12)	6 (3; 6)

Badanie	CLA vs FIN		CLA vs NAT		CLA vs IFN B1a 44	
	CLA (N = 32)	FIN (N = 258)	CLA (N = 26)	NAT (N = 174)	CLA (N = 22)	IFN B1a 44 (N = 167)
Wcześniejsze leczenie						
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (IQR)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	1 (1; 3)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)
IFN/GA, n (%)	23 (72%)	187 (72%)	24 (92%)	155 (89%)	20 (91%)	150 (90%)
Fumaran dimetylu, n (%)	1 (3%)	5 (2%)	1 (4%)	3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Fingolimod, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	10 (6%)	0 (0%)	1 (1%)
Natalizumab, n (%)	7 (22%)	60 (23%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	4 (2%)
Brak, n (%)	1 (3%)	6 (2%)	0 (0%)	6 (3%)	1 (5%)	12 (7%)

Ogółem, w ramach porównania kladrybiny w tabletkach z uwzględnianymi komparatorami charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami, a ewentualne różnice były niewielkie – wynikało to z metodyki badania, gdzie pacjenci byli wybierani w sposób pozwalający na minimalizację różnic między grupami. Większość chorych w ocenianych podgrupach stanowiły kobiety (ponad 72%), natomiast średni wiek pacjentów wynosił około 50 lat – niewielką różnicę odnotowano w porównaniu kladrybiny w tabletkach z natalizumabem, gdzie w grupie kladrybiny w tabletkach średni wiek (50 lat) był o około 6 lat wyższy niż w grupie natalizumabu (44 lata). Również czas trwania choroby różnił się nieco w tym porównaniu: mediana 14 vs 10 lat.

W grupach kladrybiny w tabletkach dopasowanych do fingolimodu oraz natalizumabu i interferonu obserwowano ogólnie wyższy wyjściowy wynik EDSS, którego mediana wyniosła 4,5 vs 3,5 punktów w porównaniu z fingolimodem, 4 vs 3,5 punktu z natalizumabem, oraz 3,75 vs 3,5 w porównaniu z interferonem. Ogólnie wysoki wynik EDSS świadczył o bardziej zaawansowanej chorobie wśród ocenianych chorych, niż np. w badaniu *CLARITY*, gdzie wynosił około 3 punktów. Średnia liczba rzutów w okresie 3 miesięcy poprzedzających leczenie była niska i zbliżona w odpowiadających sobie grupach.

W porównaniu kladrybiny w tabletkach z fingolimodem, większość pacjentów miała rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci choroby (RRMS), choć odsetek ten był niższy wśród chorych otrzymujących kladrybinę (75%) w porównaniu od odsetka wśród chorych otrzymujących fingolimod (84%). Pozostali chorzy mieli wtórnie postępującą postać choroby. Z kolei różnice w odsetku chorych z RRMS w porównaniu kladrybiny w tabletkach z natalizumabem były mniejsze – 85% u chorych z grupy kladrybiny w tabletkach i 89% chorych z grupy natalizumabu, podobnie w przypadku porównania z interferonem, 86% vs 90%. Ogółem, z uwagi na wysoki udział chorych z RRMS w analizowanych grupach, w praktyce

można przyjąć, że wyniki uzyskane w ramach porównań będą reprezentatywne dla chorych z tą właśnie postacią choroby.

Pod względem wcześniejszego leczenia, analizowane grupy w obrębie danych porównań były ze sobą zgodne – mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 w przypadku porównania kladrybiny w tabletkach z fingolimodem, oraz 1 dla porównania kladrybiny w tabletkach z natalizumabem i interferonem. Wśród wcześniejszych terapii, najczęściej stosowano interferon oraz octan glatirameru: u 72% chorych w porównaniu kladrybiny w tabletkach z fingolimodem (w obu grupach), u 92% chorych otrzymujących kladrybinę i 89% otrzymujących natalizumab, oraz u 91% oraz 90% otrzymujących kladrybinę i interferon w obrębie trzeciego porównania. W dalszej kolejności, wśród chorych uwzględnionych w porównaniu kladrybiny w tabletkach z fingolimodem, wcześniejsze leczenie obejmowało natalizumab (22% vs 23%). W porównaniu kladrybiny w tabletkach z natalizumabem z kolei w dalszej kolejności stosowano fumaran dimetylu (4% vs 2%) oraz fingolimod (4% vs 6%). W porównaniu z interferonem, wcześniejsze leczenie obejmowało natalizumab (5% vs 7%) oraz fingolimod (0% vs 1%).

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Informacje odnośnie procedur, którym poddano pacjentów w ramach badania *Kalincik 2017* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *Kalincik 2017*.

Badanie	Interwencja
<i>Kalincik 2017</i>	<p>Kladrybina (CLA): podawana doustnie (tabletki) w dawce 3,5 mg/kg dawki skumulowanej;</p> <p>Fingolimod (FIN): podawany doustnie (tabletki) w dawce 0,5 mg/dzień;</p> <p>Natalizumab (NAT): podawany dożylnie w dawce 300 µg co 4 tygodnie;</p> <p>Interferon beta-1a (IFN B1a 44): podawany podskórnym w dawce 44 µg 3 razy w tygodniu</p>

W badaniu *Kalincik 2017* oceniano interwencje w zalecanych obecnie dawkach w leczeniu SM: kladrybinę podawaną doustnie w tabletkach w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg, fingolimod podawany doustnie (tabletki) w dawce 0,5 mg/dzień oraz natalizumab podawany w postaci wlewu dożylnego w dawce 300 µg co 4 tygodnie. Dodatkowo, w badaniu uwzględniono również grupę otrzymującą interferon beta-1a w dawce 44 µg 3 razy w tygodniu. Należy jednak zaznaczyć, że próba oceniała pacjentów jedynie w pierwszym roku po otrzymaniu pierwszej dawki leku – oznacza to, że w przypadku kladrybiny ocenę wykonano przed podaniem drugiej dawki, więc nie osiągnęła ona skumulowanego po-

ziomu 3,5 mg/kg. W związku z tym, analizę należy traktować jako konserwatywną i mieć na uwadze niepełny potencjał leczniczy kladrybiny w pierwszym roku leczenia przy porównaniu wyników z ocenianymi komparatorami.

Pacjentów oceniano od momentu wyjściowego, zdefiniowanego jako datę otrzymania pierwszej dawki danego leku, do momentu przerwania leczenia, rozpoczęcia terapii innym lekiem DMD, ostatniego odnotowanego wyniku oceny niepełnosprawności lub do ukończenia 1 roku terapii, którekolwiek z wymienionych zdarzeń nastąpiło wcześniej.

6.4 Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej, przeprowadzonej w badaniu *Kalincik 2017*. Oceniono odsetek chorych wolnych od rzutów, czas do wystąpienia rzutu, czas do wystąpienia utrzymującej się 6-miesięcy progresji niepełnosprawności oraz prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa.

Rzut choroby definiowano jako pojawienie się nowych objawów lub zaostrzenie istniejących, które utrzymywało się przez co najmniej 24 godziny, przy braku innych chorób/gorączki, i występujące po przynajmniej 30 dniowym okresie bez rzutu. Nie wymagano, by obserwacja rzutu choroby była potwierdzona odpowiednim wynikiem w skali EDSS.

Stopień niepełnosprawności oceniano przy pomocy skali EDSS, przy czym wykluczano wyniki odnotowano w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu choroby. Progresję niepełnosprawności definiowano jako zmianę EDSS o 1 punkt (lub 1,5 punktu gdy wyjściowo wynik EDSS wynosił 0, lub 0,5 punktu gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił > 5,5 punktów), potwierdzoną wynikami oceny EDSS w okresie przynajmniej 6 miesięcy (bez względu na leczenie w momencie potwierdzenia niepełnosprawności).

Poprawę niepełnosprawności definiowano jako zmniejszenie wyniku EDSS o 1 punkt (1,5 gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 1,5, lub 0,5 punktu gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił > 6; zmniejszenie EDSS z 1 do 0 punktów nie było uznawane jako potwierdzona poprawa niepełnosprawności), potwierdzone w okresie przynajmniej 6 miesięcy.

Autorzy wykonali również szereg analiz wrażliwości, związanych głównie ze sposobem dopasowania wyników w poszczególnych grupach – ogólnie, analizy wrażliwości w większości przypadków potwierdziły obserwacje głównej analizy.

Analizę wykonano po 12 miesiącach od otrzymania pierwszej dawki leku w ramach badania – w przypadku kladrybiny nie uzyskano więc zalecanego stężenia terapeutycznego leku (kolejna dawka leku jest podawana po roku od pierwszej). W związku z tym, porównanie kladrybiny z pozostałymi komparatorami miało w badaniu charakter konserwatywny, i należy pamiętać o możliwie mniejszej skuteczności kladrybiny wynikającej z braku pełnej dawki przy interpretacji uzyskanych wyników.

6.4.1 Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych, którzy pozostali wolni od rzutów choroby po 12 miesiącach leczenia.

Tabela 66. Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby po 12 miesiącach leczenia w badaniu *Kalincik 2017*.

Porównanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
CLA vs FIN	32	25* (79%)	258	204* (79%)	0,99 (0,81; 1,20) p = 0,9032	-0,01 (-0,16; 0,14) p = 0,9028
CLA vs NAT	26	21* (80%)	174	141* (81%)	1,00 (0,82; 1,22) p = 0,9745	0,00 (-0,16; 0,16) p = 0,9744
CLA vs IFN B1a 44	22	19* (86%)	167	117* (70%)	1,23 (1,02; 1,50) p = 0,0340	0,16 (0,00; 0,32) NNT = 7 (4; 271) p = 0,0449

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetki chorych bez rzutów choroby były bardzo zbliżone w porównaniu kladrybiny w tabletkach z fingolimodem (79%) oraz natalizumabem (80% vs 81%), a wyższe w porównaniu z interferonem (86% vs 70%). Nie stwierdzono różnic w prawdopodobieństwie pozostania wolnym od rzutów choroby zarówno w porównaniu z fingolimodem: RB = 0,99 (95% CI: 0,81; 1,20), p = 0,9032, jak i w porównaniu z natalizumabem, RB = 1,00 (95% CI: 0,82; 1,22), p = 0,9745. W porównaniu z interferonem, prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutu choroby było istotnie wyższe w grupie kladrybiny: RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,50), p = 0,0340. Lecząc 7 chorych kladrybiną zamiast interferonem, już po roku od podania pierwszej dawki zyskujemy jeden dodatkowy przypadek pozostania bez rzutu choroby: NNT = 7 (95% CI: 4; 271).

6.4.2 Ryzyko wystąpienia rzutu choroby w danym czasie

W badaniu *Kalincik 2017* przedstawiono dane odnośnie hazardu względnego wystąpienia rzutu choroby w danym czasie – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 67. Ryzyko wystąpienia rzutu choroby w danym czasie, *Kalincik 2017*.

Porównanie	HR (95% CI)
CLA vs FIN	1,20 (0,83; 1,80); p = 0,31
CLA vs NAT	1,80 (1,08; 2,97), p = 0,042
CLA vs IFN B1a 44	0,60 (0,38; 0,95); p = 0,05

W porównaniu kladrybiny w tabletkach z fingolimodem nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku wystąpienia rzutu choroby w danym czasie, HR = 1,20 (95% CI: 0,83; 1,80), p = 0,31. Z kolei w porównaniu kladrybiny w tabletkach z natalizumabem ryzyko wystąpienia rzutu choroby w danym czasie było wyższe, HR = 1,80 (95% CI: 1,08; 2,97), a wynik ten osiągnął próg znamienności statystycznej (p = 0,042), przy czym jak wspomniano powyżej, po 12 miesiącach leczenia odsetki pacjentów wolnych od rzutów były zbliżone. Należy również pamiętać, że wynik ten jest konserwatywny, ponieważ w momencie wykonania oceny chorzy w grupie kladrybiny nie otrzymali jeszcze 2 dawki leku. Z kolei porównanie z interferonem beta-1a w dawce 44 µg wskazywało na istotny, korzystny efekt kladrybiny: HR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,95), p = 0,05.

6.4.3 Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

Wyniki odnośnie ryzyka wystąpienia 6mCDP w EDSS podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Ryzyko wystąpienia 6mCDP w danym czasie, *Kalincik 2017*.

Porównanie	HR (95% CI)
CLA vs FIN	1,80 (0,91; 3,70); p = 0,089
CLA vs NAT	2,50 (1,20; 5,60); p = 0,021
CLA vs IFN B1a 44	0,61 (0,20; 1,82); p = 0,37

W porównaniach z fingolimodem oraz natalizumabem odnotowano zwiększone liczbowo ryzyko wystąpienia 6mCDP, ale dla porównania kladrybiny w tabletkach z fingolimodem wynik nie był znamieny statystycznie: HR = 1,80 (95% CI: 0,91; 3,70), p = 0,089. W porównaniu z natalizumabem, ryzyko wystąpienia 6mCDP było większe w grupie kladrybiny w tabletkach: HR = 2,50 (95% CI: 1,20; 5,60) i wynik ten był istotny statystycznie (p = 0,021). Pamiętać jednak należy o ograniczeniu przeprowadzonego porównania, wynikającego z oceny niepełnej dawki kladrybiny (ocena po roku od podania pierwszej dawki leku). Z kolei porównanie z interferonem wskazywało liczbowo na korzyść kladrybiny, jednak nie odnotowano znamienności statystycznej wyniku: HR = 0,61 (95% CI: 0,20; 1,82), p = 0,37.

6.4.4 Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS

Dane odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania istotnej poprawy wyniku EDSS przedstawiono w tabeli poniżej. Jak już zaznaczono powyżej, poprawę niepełnosprawności definiowano jako zmniejszenie wyniku EDSS o 1 punkt (1,5 gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 1,5, lub 0,5 punktu gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił > 6; zmniejszenie EDSS z 1 do 0 punktów nie było uznawane jako potwierdzona poprawa niepełnosprawności), potwierdzone w okresie przynajmniej 6 miesięcy.

Tabela 69. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS w danym czasie, *Kalincik 2017*.

Porównanie	HR (95% CI)
CLA vs FIN	3,90 (1,60; 9,60); p = 0,0025
CLA vs NAT	4,00 (1,80; 9,20), p = 0,00099
CLA vs IFN B1a 44	15 (95% CI: 3,6; 59), p = 0,00017

Kladrybina w tabletkach około czterokrotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS w danym czasie w porównaniu do fingolimodu oraz natalizumabu, i około piętnastokrotnie w porównaniu do interferonu B1a, a uzyskane wyniki były znamienne statystycznie już w pierwszym roku terapii, gdy nie zastosowano jeszcze pełnej dawki kladrybiny – HR = 3,90 (95% CI: 1,60; 9,60), p = 0,0025 w przypadku porównania kladrybiny w tabletkach z fingolimodem, HR = 4,00 (95% CI: 1,80; 9,20), p = 0,00099 w porównaniu z natalizumabem oraz HR = 15 (95% CI: 3,6; 59), p = 0,00017 w porównaniu z interferonem.

7 Porównanie pośrednie

W celu porównania kladrybiny w tabletkach [CLA] stosowanej w leczeniu chorych z RRMS z komparatorami uwzględnionymi w niniejszym raporcie – alemtuzumabem [ALE], natalizumabem [NAT], fingolimodem [FIN], oraz octanem glatirameru [GA], fumaranem dimetylu [DMF], teryflunomidem [TER] i interferonami: beta-1a [IFN B1a], beta-1b [IFN B1b] oraz pegylowanym interferonem beta-1a [pegIFN B1a] przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator, którym było placebo [PBO] lub interferony (beta-1a lub beta-1b). Obliczenia wykonano metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *Network Meta-Analysis*), która pozwala w ramach jednego modelu porównywać różne interwencje, uwzględniając zarówno bezpośrednie jak i pośrednie relacje między nimi.

Analizę wykonano przez adaptację szerszej NMA przeprowadzonej przez Podmiot Odpowiedzialny na potrzeby wniosku dla NICE, której częściowe wyniki zostały następnie opublikowane w formie przeglądu systematycznego *Siddiqui 2017*. W przeglądzie tym porównywano kladrybinę w tabletkach z większą liczbą komparatorów niż zakładana w niniejszej analizie, dlatego adaptacja polegała w głównej mierze na ograniczeniu sieci do badań oceniających komparatory uwzględniane w niniejszym opracowaniu. Opis przeglądu *Siddiqui 2017* przedstawiono w ramach opisu odnalezionych badań wtórnych oraz w rozdziale poniżej.

W niniejszej analizie wykonano własny przegląd systematyczny, który miał na celu weryfikację przeglądu wykonanego w ramach publikacji *Siddiqui 2017* oraz identyfikację ewentualnych nowych badań spełniających kryteria włączenia – zidentyfikowano dwa dodatkowe badania: *GOLDEN* oraz *Boiko 2018*, nie uwzględnione w sieci Zleceniodawcy (porównanie fingolimodu z interferonem beta-1b w badaniu *GOLDEN* oraz octanu glatirameru z placebo w badaniu *Boiko 2018*). Ogółem, w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano łącznie 68 publikacji, opisujących badania oceniające następujące porównania:

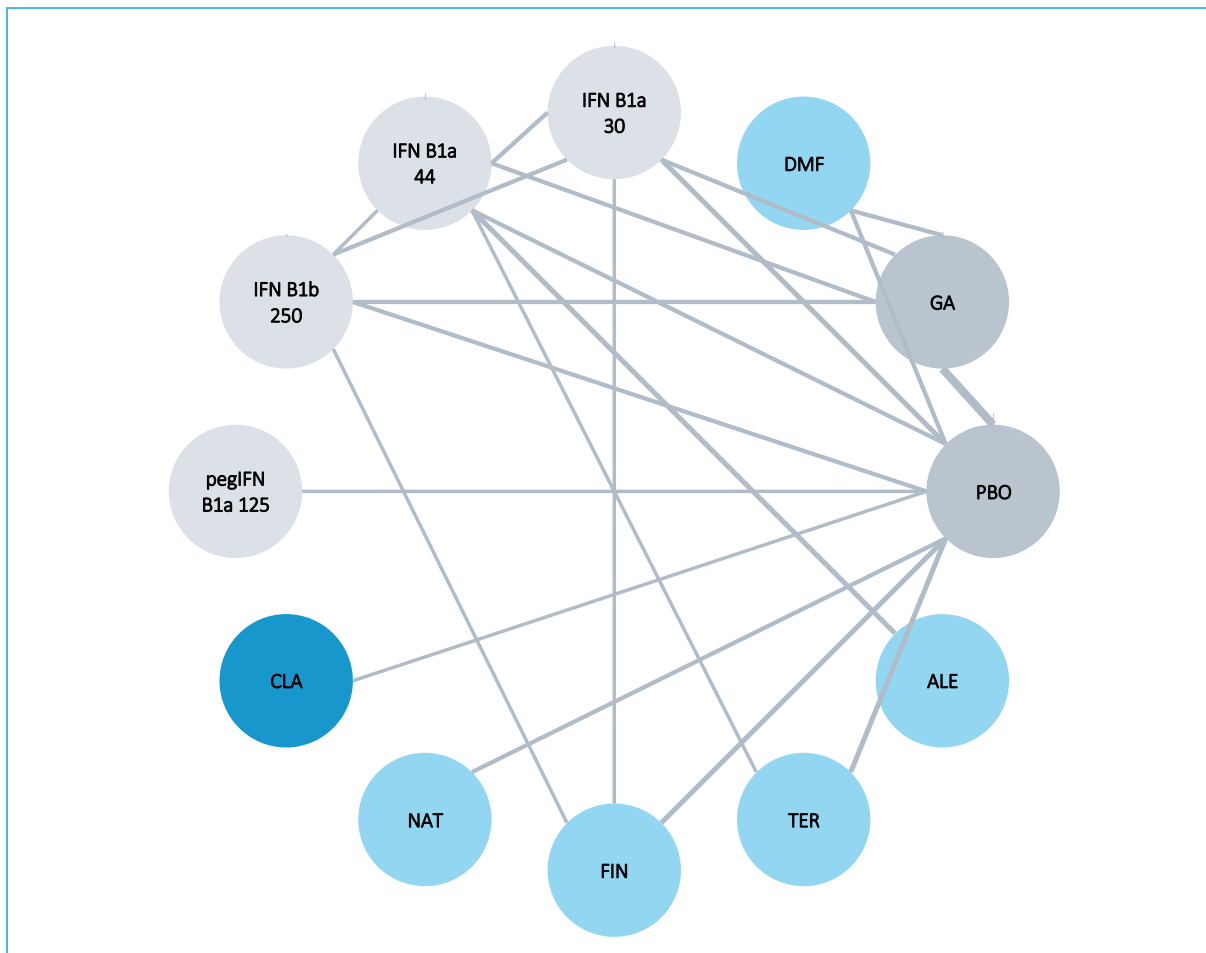
- GA vs PBO: *Bornstein 1987, Copolymer 1* (publikacja *Johnson 1995*), *ECGT* (European and Canadian Glatiramer trial, publikacja *Comi 2001*), *GALA* (publikacja *Khan 2013*), *Boiko 2018*, *GATE* (publikacja *Cohen 2015*);
- GA vs DMF vs PBO: *CONFIRM* (publikacja *Fox 2012*);
- IFN B1a 30 vs PBO: próby *BRAVO* (publikacja *Vollmer 2014*), *Kappos 2011*, *MSCRG* (publikacje *Jacobs 1995, Jacobs 1996*);
- IFN B1a 30 vs GA: *CombiRx* (publikacje *Lindsey 2012* oraz *Lublin 2013*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA: *Calabrese 2012*;

- IFN B1a 44 vs GA: *REGARD* (publikacja *Mikol 2008*);
- IFN B1b 250 vs GA: badanie *BECOME* (publikacja *Cadavid 2009*), *BEYOND* (publikacja *O'Connor 2009*);
- IFN B1a 44 vs PBO: próby *IMPROVE* (publikacje *de Stefano 2010*, *de Stefano 2012*) oraz *PRISMS* (publikacja *Ebers 1998*);
- IFN B1b 250 vs PBO: *IFNB MS* (*Duquette 1993*, *IFNB MS 1995*), *Knobler 1993*, *Wroe 2005*;
- pegIFN B1a 125 vs PBO: *ADVANCE* (*Calabresi 2014a*, *Arnold 2014*);
- IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: *INCOMIN* (*Durelli 2002*), *Stępień 2013*;
- IFN B1a 44 vs IFN B1b 250: *REFORMS* (*Singer 2012*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30: badania *EVIDENCE* (publikacje *Schwid 2005* oraz *Schwid 2007*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: *Etemadifar 2006*, *Mokhber 2014* (*Mokhber 2014*, *Mokhber 2015*);
- CLA vs PBO: próba *CLARITY* (publikacje *Giovannoni 2010*, *Giovannoni 2011*, *Cook 2011*, *Comi 2013*, *Ali 2012*, *De Stefano 2018*, *Comi 2018*, *Giovannoni 2018*);
- NAT vs PBO: próby *AFFIRM* (publikacje *Polman 2006*, *Phillips 2011* i *Hutchinson 2009*) oraz *Sa-ida 2017* (publikacje *Saida 2017* oraz *Saida 2017a*);
- FIN vs PBO: próby *FREEDOMS* (publikacje *Kappos 2010*, *Devonshire 2012*), *FREEDOMS II* (publikacja *Calabresi 2014*, dodatkowo publikacje *Derfuss 2015* oraz *Kappos 2016* oraz doniesienia konferencyjne *Bergvall 2014* i *Bergvall 2014a* przedstawiające połączone wyniki obu prób *FREEDOMS*) oraz *Saida 2012*;
- FIN vs IFN B1a 30: badanie *TRANSFORMS* (publikacje *Cohen 2010*, *Cohen 2013*);
- FIN vs IFN B1b 250: badanie *GOLDEN* (publikacja *Comi 2017*);
- ALE vs IFN B1a 44: *CAMMSS223* (publikacja *Coles 2008*, doniesienie konferencyjne *Wingerchuk 2010*), *CARE-MS I* (publikacja *Cohen 2012*, doniesienie konferencyjne *Krieger 2014*), *CARE-MS II* (publikacja *Coles 2012*, doniesienie konferencyjne *Confavreux 2012*).
- DMF vs PBO: *DEFINE* (publikacja *Gold 2012*);
- TER vs PBO: *O'Connor 2006*, *TEMSSO* (publikacja *O'Connor 2011*), *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*);
- TER vs IFN B1a 44: *TENERE* (publikacja *Vermersch 2014*).

Badania te tworzyły sieć zależności przedstawioną na wykresie poniżej. W większości przypadków porównanie kładrybiny w tabletkach z komparatorami dotyczyło porównania tylko przez jeden wspólny element, placebo – taka sytuacja dotyczyła porównania z natalizumabem oraz fingolimodem, choć w

przypadku tego drugiego leku w sieci obecna była również ścieżka pozwalająca na porównanie przez interferon (beta-1a lub beta-1b) oraz placebo. Porównanie z alemtuzumabem wymagało natomiast obecności co najmniej dwóch elementów pośrednich – interferonu beta-1a oraz placebo.

Wykres 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.

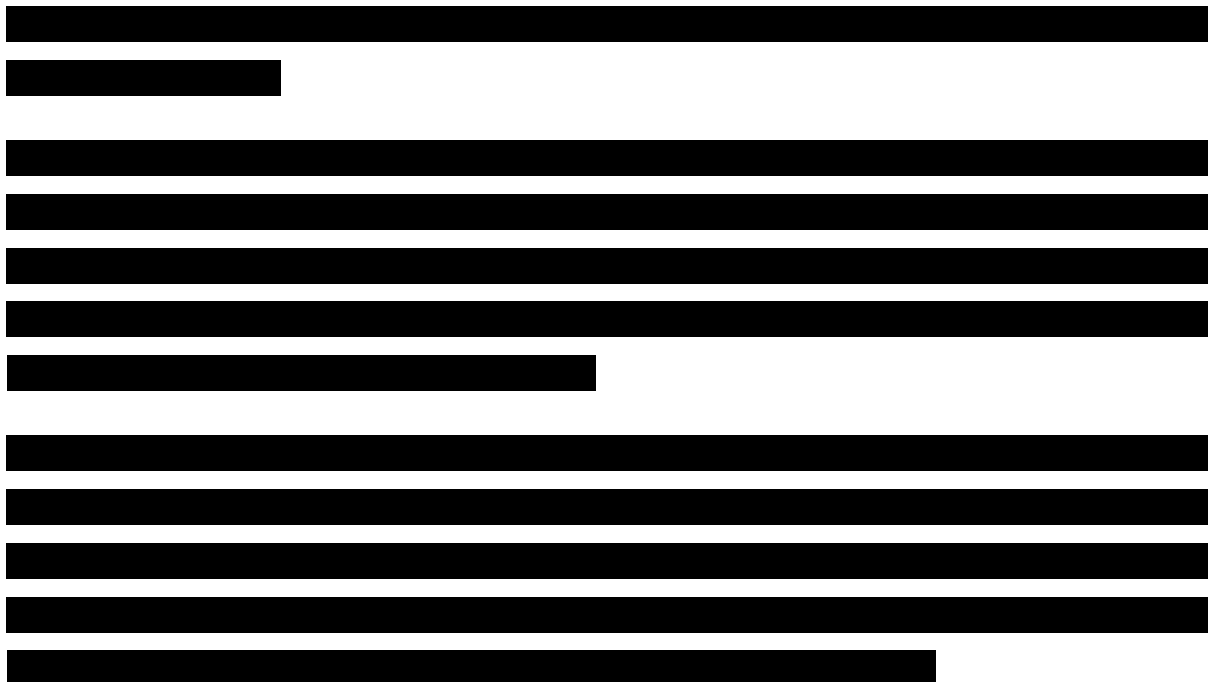


Powyższy schemat przedstawiał ogólny schemat sieci, który zmieniał się dla poszczególnych porównań w zależności od dostępności danych w opisywanych badaniach. W rozdziałach prezentujących wyniki dla poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano schematy sieci odpowiadające danemu porównaniu.

7.1 Chorzy z dużą aktywnością choroby w analizowanych badaniach

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

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



7.2 Charakterystyka przeglądu systematycznego *Siddiqui 2017*

Przegląd systematyczny *Siddiqui 2017* miał na celu porównawczą ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kladrybiny w tabletkach u chorych na RRMS, w populacji ITT oraz w populacji HDA (HRA lub SOT), w stosunku do innych leków modyfikujących przebieg choroby (DMD), zatwierdzonych w leczeniu RRMS. W celu porównania poszczególnych interwencji zastosowano metodę metaanalizy sieciowej (NMA).

W celu identyfikacji badań istotnych dla ocenianego zagadnienia (prób RCT oceniających DMD zatwierdzone w USA lub Europie w populacji chorych z RRMS, lub w populacjach gdzie podgrupa RRMS stanowiła przynajmniej 80%), autorzy publikacji *Siddiqui 2017* przeprowadzili wyszukiwanie według ustalonego schematu w bazach danych MEDLINE, Embase, MEDLINE *In-Process* oraz CENTRAL, poszukując angielskojęzycznych publikacji oceniających badania RCT istotne dla analizy. Wyszukiwanie przeprowadzono z datą odcięcia danych do stycznia 2017 roku. Dodatkowo, przejrano doniesienia konferencyjne oraz rekordy dla aktualnie prowadzonych badań w bazie *clinicaltrials.gov* oraz *European Clinical Trial Registry*, EUCTR. Strony agencji FDA oraz EMA również zostały przejrane w poszukiwaniu dodatkowych danych. Autorzy zaznaczyli, że w ramach przeglądu wykonano dodatkową analizę *post-hoc* dla badania *PRISMS*, pozwalającą na uwzględnienie dodatkowych danych w sieci porównań dla większej liczby punktów końcowych. Przegląd wykonano dwuetapowo (abstrakty, a następnie pełne teksty publikacji), przez dwie niezależne osoby, które również niezależnie dokonały ekstrakcji danych

z uwzględnionych badań. Wszystkie wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego, niezależnego badacza.

W przeglądzie oceniano jakość analizowanych badań oraz ryzyko błędu za pomocą narzędzi zalecanych przez NICE, IQWiG oraz HAS („checklist”), a także przy pomocy skali Jadad. Potencjalne źródła heterogeniczności zostały podsumowane i przedyskutowane.

Analizę sieciową przeprowadzono w ramach bayesowskiej metaanalizy sieciowej (NMA), którą wykonano w oparciu o wytyczne i przykładowe modele opisane w publikacji *Dias 2016* i opracowane w ramach grupy odpowiedzialnej za metodologię używaną we wnioskach składanych do NICE (grupa NICE DSU, z ang. *National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit*). Obliczenia wykonano w oparciu o modele zakładające stały efekt oceniany w analizowanych próbach (model *fixed*), oraz w modelu zakładającym losowe efekty oceniane w badaniach (model *random*) i prezentowano wyniki lepiej dopasowanego modelu, według kryteriów DIC (*Deviance Information Criterion*) oraz odchylenia reszt (z ang. *residual deviance*) – niższa wartość wskaźnika DIC oraz wartość odchylenia reszt zbliżona do liczby punktów danych wskazywały na lepiej dopasowany model).

W opisywanej publikacji obliczenia przedstawiono dla średniorocznego wskaźnika rzutów (ARR), 3- i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP lub 6mCDP) po 24 miesiącach leczenia, odsetka chorych wolnych od rzutów choroby po 24 miesiącach oraz odsetka chorych utrzymujących status NEDA po 24 miesiącach (w niniejszej analizie przedstawiono więcej wyników, zgodnie z materiałami dodatkowymi dostarczonymi przez Zleceniodawcę).

Ocenę bezpieczeństwa wykonano analizując pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym. Wyniki przedstawiono w populacji ITT (definiowanej ogólnie jako chorzy z ≥ 1 rzutem choroby w ciągu ostatniego roku, lub chorzy z ≥ 2 rzutami choroby w ciągu ostatnich 2 lat) oraz w populacji HDA, przy czym gdy dostępne były dane jedynie z podgrupy HRA lub SOT, były uogólniane i traktowane jako dane dla całej podgrupy z HDA. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono tylko w populacji ITT.

W wyniku przeglądu systematycznego (wykonany 4 stycznia 2017) uzyskano 10 825 trafień. Ostatecznie, w sieci porównania pośredniego uwzględniono 44 badania oceniające 12 DMD. Włączone badania zostały opublikowane pomiędzy 1987 oraz 2017 rokiem i odnotowano różnice w kryteriach diagnostycznych, zaślepieniu, fazie badania, wielkości próby (od 31 do 2244 osób), a także definicjach rzutu oraz postępu niepełnosprawności. Wpływ tych różnic na uzyskane wyniki przetestowano w ramach szeregu analiz wrażliwości, wykluczając badania z diagnozą według kryterium Poser’a, badania z nie-

znaną metodą diagnozy choroby, badania opublikowane przed 2000 rokiem, badania bez zaślepienia lub takie, w których status zaślepienia nie był jasno określony, oraz badania II fazy.

Ogółem (populacja ITT), w analizie wykazano istotne zmniejszenie średniorocznego wskaźnika częstości rzutów (ARR) w porównaniu kladrybiny w tabletkach z placebo (58% zmniejszenie, $p < 0,05$), także istotne zmniejszenie (36-48%) ARR w porównaniu do teryflunomidu (obie dawki 7 mg i 14 mg), interferonów (wszystkie uwzględniane w sieci) oraz octanu glatirameru (obie dawki 20 i 40 mg). Nie wykazano znamiennych różnic w porównaniu z DMF (fumaran dimetylu), fingolimodem, daklizumabem HYP, alemtuzumabem, natalizumabem oraz okrelizumabem. W populacji HDA wyniki były podobne – kladrybina w tabletkach zmniejszała częstość ARR o 65% w porównaniu do placebo, o 49-56% w porównaniu z teryflunomidem 7 mg, IFN beta-1a 30 μg oraz 44 μg , oraz octanem glatirameru 20 mg. W pozostałych porównaniach nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic.

Kladrybina w tabletkach zmniejszała istotnie ryzyko 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w porównaniu do placebo (HR = 0,54, $p < 0,05$), przy podobnym ryzyku co w innych DMD (populacja ITT). W populacji HDA również odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka postępu niepełnosprawności 6mCDP w stosunku do grupy placebo, o 82%, oraz istotne zmniejszenie ryzyka 6mCDP w porównaniu z alemtuzumabem oraz interferonem beta-1a 44 μg . Porównanie z pozostałymi komparatorami nie było możliwe w tej podgrupie.

Wśród populacji ogólnej (ITT) chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach odnotowano znamienne większą szansę uzyskania statusu NEDA w porównaniu do placebo (OR = 4,69), teryflunomidu 14 mg/7 mg (OR = 2,00/2,84), DMF (OR = 2,72) oraz octanu glatirameru (OR = 3,39). W porównaniu z natalizumabem nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic, natomiast porównanie z innymi DMD nie było możliwe, podobnie jak analiza w populacji HDA.

Nie stwierdzono różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych między kladrybiną w tabletkach a którymkolwiek z rozpatrywanych komparatorów.

W ramach niniejszej analizy dysponowano szczegółowymi informacjami odnośnie metaanalizy sieciowej przedstawionej w publikacji *Siddiqui 2017*, dostarczonymi przez Zleceniodawcę (dane wejściowe do analiz, szczegółowe wyniki dla wszystkich porównań prowadzonych w ramach NMA), które nie zostały opublikowane. Dzięki temu możliwe było powtórzenie obliczeń w mniejszej sieci, adekwatnej do pytania klinicznego stawianego w niniejszej analizie, przy wykorzystaniu danych uzyskanych na potrzeby większej metaanalizy.

7.3 Zakres przeprowadzonych analiz

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim uwzględniono wybrane punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach. Zaplanowano ocenę parametrów najczęściej pojawiających się w badaniach dotyczących stwardnienia rozsianego – rocznego wskaźnika rzutów (ARR) oraz czasu do wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS, utrzymującej się w 3 lub 6-cio miesięcznym okresie (3mCDP, 6mCDP, z ang. *Confirmed Disability Progression*). Ponadto, oceniono również prawdopodobieństwo pozostania bez rzutów choroby (RF, z ang. *Relapse-Free*) oraz prawdopodobieństwo uzyskania statusu braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA z ang. *No Evidence Of Disease Activity*). Zaplanowano ocenę jakości życia w postaci zmian skali EQ-5D – ogólnego wyniku oraz skali VAS. W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), wycofanie z badania ogółem oraz z powodu AEs, zakończenie leczenia ogółem oraz z powodu AEs oraz poszczególne zdarzenia niepożądane: zakażenia, ciężkie zakażenia, depresję, wzrost aktywności ALT oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (CVS AEs).

Definicja rzutów choroby, którą uwzględniano w większości punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności, była zbliżona w poszczególnych badaniach – ogólnie rzut choroby definiowano jako pojawienie się nowych objawów, lub pogorszenie już obecnych objawów (z wyjątkiem gorączki lub zakażeń) utrzymujące się przez przynajmniej 24 godziny, przy czym wymagano przynajmniej 30 dni stabilnej choroby przed zaobserwowaniem zdarzenia. Podobnie, definicje progresji niepełnosprawności według EDSS różniły się nieco między analizowanymi próbami, jednak na ich podstawie można stwierdzić, że przez progresję ogólnie rozumiano zwiększenie o przynajmniej 1 punkt wyniku w skali EDSS, lub o pół punktu w przypadku chorych z wyjściowym wynikiem EDSS $\geq 5,5$ punktów, potwierdzone na 2 kolejnych wizytach, oddzielonych od siebie okresem czasu bez rzutu choroby wynoszącym 3 (3mCDP) lub 6 (6mCDP) miesięcy.

Roczny wskaźnik rzutów choroby modelowano zakładając rozkład Poisson'a, a danymi wejściowymi dla tego modelu były liczba zdarzeń rzutu oraz okres obserwacji (w osobolatach), w którym te rzuty zaobserwowano. W wyniku dopasowania obserwowanych danych tym modelem, uzyskiwano stosunek częstości rocznych rzutów choroby (RR, z ang. *rate ratio*). Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (3mDP oraz 6mCDP) modelowano z kolei przy założeniu rozkładu dwumianowego, z funkcją wiążącą cloglog w modelu regresji. Model taki jako dane wejściowe przyjmuje liczbę pacjentów ze zdarzeniem progresji, całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie, oraz okres obserwacji tych pacjentów, natomiast wynikiem jest hazard względny (HR) wystąpienia progresji. Prawdopodobieństwo po-

zostania bez rzutu choroby, uzyskania statusu NEDA lub ryzyko wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego modelowano przy założeniu rozkładu dwumianowego, z funkcją wiążącą logit w modelu statystycznym – jako dane wejściowe model ten przyjmuje liczbę chorych ze zdarzeniem oraz całkowitą liczbę chorych, natomiast uzyskanym wynikiem jest iloraz szans (OR) wystąpienia danego zdarzenia w grupie interwencji względem grupy kontrolnej.

Ponadto, w przypadku gdy niemożliwe było uzyskanie wymaganych danych dla poszczególnych ramion badania, a dostępny był względny efekt między ocenianymi ramionami (np. HR, RR podany przez autorów badania) w obliczeniach porównania pośredniego wykorzystywano wtedy obliczony efekt między badaniami, zakładając rozkład normalny dla tego efektu i wykorzystując model analogiczny do tego stosowanego w przypadku danych ciągłych. Dla efektów dychotomicznych, takich jak HR lub RR, zakładano rozkład normalny logarytmu ich wartości i do modelu wprowadzano zlogarytmowaną wartość tego efektu wraz z jej błędem standardowym.

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
ARR	Poisson'a	logit	Liczba zdarzeń, okres obserwacji (osobolata)
3mCDP, 6mCDP	dwumianowy	cloglog	Liczba chorych ze zdarzeniem progresji, liczba wszystkich chorych w grupie, okres obserwacji w latach
RF	dwumianowy	logit	Liczba chorych bez progresji, liczba wszystkich chorych w grupie
NEDA	dwumianowy	logit	Liczba chorych bez progresji, liczba wszystkich chorych w grupie
Jakość życia	normalny	identycznościowa	Średnia zmiana punktacji kwestionariusza wraz z błędem standardowym
Bezpieczeństwo	dwumianowy	logit	Liczba chorych bez progresji, liczba wszystkich chorych w grupie
Dowolny efekt względny oszacowany na poziomie badania	normalny	identycznościowa	Średni efekt oszacowany między analizowanymi grupami w raz z błędem standardowym w przypadku danych ciągłych, lub logarytm efektu między analizowanymi grupami wraz z jego błędem standardowym w przypadku danych dychotomicznych

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie WinBUGS (wersja 1.4.3). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń (pierwsze 50 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*).

W analizie przeprowadzono kilka wariantów porównania pośredniego. Główną ocenę wykonano adaptując większą sieć porównania pośredniego wykonaną na potrzeby wniosku do NICE (złożonego dla kładrybiny w tabletkach przez firmę Merck) do warunków obecnego wniosku – zawężono komparatory do refundowanych obecnie w Polsce. W pierwszej kolejności, starano się ocenić efektywność kładrybiny w tabletkach w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w stwardnieniu rozsianym [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, przeprowadzono również ocenę w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA), oraz w populacji ogólnej (ITT). W głównej ocenie zdecydowano się na wykorzystanie danych dostarczonych przez Podmiot Zamawiający (firmę Merck) z uwagi na większą dostępność wyników, niż w opublikowanych materiałach do włączonych badań, w szczególności w populacji chorych z HDA i w podgrupach SOT oraz RES. Wynikało to z dostępu Zleceniodawcy to nieopublikowanych danych, w szczególności dotyczyło to wyników badania *CLARITY* oraz *PRISMS*, sponsorowanych przez Zleceniodawcę – w przypadku drugiego z tych badań, *PRISMS*, Zleceniodawca przeprowadził dodatkową analizę *post-hoc*, w której uzyskano niepublikowane dotychczas wyniki pozwalające domknąć sieć porównania pośredniego dla większej liczby punktów końcowych oraz podgrup. Analiza została uznana przez NICE za wiarygodną, co dodatkowo przemawia za poprawnością wykorzystanych w niej danych. Z dostarczonych danych wykorzystano jedynie te dotyczące badań opisujących komparatory uwzględnianych w niniejszej analizie i wszystkie obliczenia wykonano ponownie w ramach nowej sieci utworzonej przez te badania.

W analizie obliczenia przeprowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych – modelu efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*). Pierwszy zakłada, że każde z badań ocenia ten sam średni efekt terapeutyczny, a różnice między próbami wynikają jedynie z wielkości ocenianej próby, natomiast w modelu efektów losowych zakłada się, że każde z badań ocenia średni efekt specyficz-

ny dla badania, który z kolei zależy od rzeczywistego efektu, natomiast różnice między badaniami wynikają z losowych czynników. Ogółem, model efektów losowych lepiej oddaje rzeczywistość, gdyż uwzględnia zmienność między badaniami, w przypadku jednak gdy analizowane próby są bardzo zbliżone, bardziej wiarygodne oszacowanie daje model efektów stałych. Wybór modelu lepiej opisującego analizowane dane może ułatwić parametr DIC (ang. *Deviance Information Critreion*), obliczany w ramach analizy sieciowej – mniejsza wartość tego parametru wskazuje na lepiej dopasowany model. W przypadku gdy wskaźnik dawał podobne wyniki, w niniejszej analizie preferowano model efektów losowych (*random*), pod warunkiem uzyskania wąskich (racjonalnych) przedziałów wiarygodności dla szacowanego efektu. W przypadku gdy model ten nie uzyskiwał pożądanej zbieżności (bardzo szerokie przedziały wiarygodności), co miało miejsce w przypadku sieci uwzględniającej małą liczbę badań, lub gdy liczba zdarzeń była stosunkowo niska, preferowano model efektów stałych (*fixed*).

Liczba badań uwzględnionych w sieci dla danego punktu końcowego różniła się w zależności od dostępności danych oraz możliwości połączenia interwencji w danej sieci. Ogółem, uwzględniano badania pozwalające porównać kładrybinę w tabletkach z pozostałymi interwencjami przez placebo lub przez interferon. Dla każdego z opisywanych punktów końcowych przedstawiono schemat sieci wraz z informacją o badaniach uwzględnianych w aktualnych obliczeniach. Wszystkie dane wejściowe wprowadzane do poszczególnych modeli statystycznych przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy, wraz z opisem niezbędnych obliczeń, jeśli były konieczne, które pozwalały na przekształcenie danych do wymaganej postaci.

7.4 Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Wszystkie badania wchodzące w sieć porównania pośredniego były próbami klinicznymi z randomizacją, charakteryzującymi się w większości dobrą lub bardzo dobrą jakością – najmniejszy wynik oceny w skali Jadad wynosił 2 i otrzymały go tylko trzy próby: *Calabrese 2012*, *Stępień 2013* oraz *Knobler 1993*, natomiast ocenę 3 otrzymało 16 z analizowanych prób (*Boiko 2018*, *BRAVO*, *Kappos 2011*, *REGARD*, *BECOME*, *BEYOND*, *IMPROVE*, *IFNB MS*, *Wroe 2005*, *INCOMIN*, *REFORMS*, *EVIDENCE*, *Etemadifar 2006*, *CARE-MS I*, *CARE-MS II* oraz *TENERE*). W niniejszej analizie uwzględniano tylko leki w określonym dawkowaniu, dlatego z analizowanych badań przedstawiono tylko te ramiona, które były wykorzystywane w porównaniach – w związku z tym, niektóre badania trzyramienne są przedstawione w dalszych rozdziałach jako próby z dwoma ramionami. Podsumowanie metodyki odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
GA vs PBO						
<i>Bornstein 1987</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	104 tyg.	nie	Bd	grant organizacji rządowej (NHI National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke)
<i>Copolymer 1</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	156 tyg.	nie	11 (USA)	FDA, National Multiple Sclerosis Society, Teva
<i>ECGT</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	39 tyg.	tak	29 (Europa, Kanada)	Teva Pharmaceutical
<i>GALA</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	52 tyg.	tak	142 (17 krajów)	Teva Pharmaceutical
<i>Boiko 2018</i>	<i>non-inferiority*</i>	IIA/3 (R1;B1;W1)	48 tygodni	nie	Bd	bd
<i>GATE</i>	<i>non-inferiority*</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	39 tyg.	tak	118 (17 krajów)	Synthon BV
GA vs DMF vs PBO						
<i>CONFIRM</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)^^^	2 lata^	tak	200 (28 krajów)	Biogen Idec.
IFN B1a 30 vs PBO						
<i>BRAVO</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	tak	155 (18 krajów)	Teva Pharmaceuticals Industries
<i>Kappos 2011</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	24 tyg. (do cross-over)	tak	79 (20 krajów)	Hoffmann-La Roche Ltd, oraz Biogen Idec Inc.
<i>MSCRG</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	do 156 tyg.	tak	4 (USA)	National Institutes of Health (USA) oraz Biogen
IFN B1a 30 vs GA						
<i>CombiRx</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	156 tyg.	tak	68 (USA i Kanada)	grant organizacji rządowej (NHI National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke)
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA						
<i>Calabrese 2012</i>	Brak	IIA/2 (R1;B0;W1)	104 tyg.	nie	1 (Włochy)	Merck Serono

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
IFN B1a 44 vs GA						
REGARD	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	96 tyg.	tak	81 (14 krajów)	EMD Serono, Pfizer
IFN B1b 250 vs GA						
BECOME	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	tak	2 (USA)	Bayer Schering Pharma
BEYOND	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	do 182 tyg. (średnio 120 tyg.)	tak	198 (26 krajów)	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
IFN B1a 44 vs PBO						
IMPROVE	superiority	IIA/3 (R1;B1;W1)	16 tyg.	nie	Wieloośrodkowe	Merck Serono S.A.
PRISMS	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	104 tyg.	tak	22 (9 krajów)	Ares-Serono International SA
IFN B1b 250 vs PBO						
IFNB MS	Brak	IIA/3 (R1;B2;W0)	104 tyg.	nie	11 (USA i Kanada)	bd
Knobler 1993	superiority	IIA/2 (R1;B1;W0)	24 tyg.	nie	3 (USA)	Triton Bioscences/Berlex Laboratories
Wroe 2005	superiority	IIA/3 (R1;B1;W1)	13 tyg.	tak	9 (Niemcy, UK)	Schering AG
pegIFN B1a 125 vs PBO						
ADVANCE	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	104 tyg.	tak	183 (26 krajów)	Biogen Idec.
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30						
INCOMIN	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	tak	15 (Włochy)	Włoskie Ministerstwo Zdrowia
Stępień 2013	brak	IIA/2 (R1;B0;W1)	156 tyg.	nie	bd.	bd.
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44						
REFORMS	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	12 tyg.	tak	27 (USA)	EMD Serono
CLA vs PBO						
CLARITY	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	96 tyg.	tak	155 (32 kraje)	Merck Serono S.A.
NAT vs PBO						

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<i>AFFIRM</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	116 tyg.	tak	99 (bd.)	Biogen oraz Elan Pharmaceuticals
<i>Saida 2017</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg.	tak	Wieloośrodkowe	Biogen
FIN vs PBO						
<i>FREEDOMS</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R2;B1;W1)	104 tyg.	tak	138 (22 kraje)	Novartis Pharma
<i>FREEDOMS II</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	104 tyg.	tak	117 (8 krajów)	Novartis Pharma
<i>Saida 2012</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg.	nie	43 (Japonia)	Novartis Pharma Mitsubishi Tanabe Pharma
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30						
<i>EVIDENCE</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	średnio 64 tyg.	nie	56 (bd.)	Serono Inc.
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44 vs IFN B1a 30						
<i>Etamadifar 2006</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	nie	bd.	bd.
<i>Mokhber 2014</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	52 tyg.	tak	1 (Iran)	Chancellor of Research at Mashhad University of Medical Sciences in Iran
FIN vs IFN B1a 30						
<i>TRANSFORMS</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	52 tyg.	tak	172 (18 krajów)	Novartis Pharma
FIN vs IFN B1b 250						
<i>GOLDEN</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	72 tyg.	nie	Wieloośrodkowe	Novartis Farma
ALE vs IFN B1a 44						
<i>CAMMS223</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	156 tyg.	tak	49 (Europa i USA)	Genzyme (Sanofi) oraz Bayer Schering Pharma
<i>CARE-MS I</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	tak	101 (16 krajów)	Genzyme (Sanofi) oraz Bayer Schering Pharma
<i>CARE-MS II</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	tak	194 (23 kraje)	Genzyme (Sanofi) oraz Bayer Schering Pharma
DMF vs PBO						

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<i>DEFINE</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	96 tyg.	tak	198 (28 krajów)	Biogen Idec.
TER vs PBO						
<i>O'Connor 2006</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	36 tyg.	tak	16 (Kanada, Francja)	Sanofi Aventis
<i>TEMSo</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	108 tyg.	tak	127 (21 krajów)	Sanofi Aventis
<i>TOWER</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	48 tyg.	tak	189 (26 krajów)	Genzyme
TER vs IFN B1a 44						
<i>TENERE</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	do 48 tyg. po randomizacji ostatniego chorego (maksimum czasu ekspozycji na lek 115 tyg.)	tak	Bd	Genzyme

* badania oceniały oryginalną formułę octanu glatirameru (Copaxone, Teva) oraz lek generyczny – hipoteza *non-inferiority* dotyczyła porównania generyku z oryginalnym produktem;

^ 86,1 tygodni w grupie placebo, 84,4 tygodni w grupie DMF, oraz 88,5 w grupie GA;

^^ w badaniu porównanie z GA nie zostało zaślepienie.

W badaniu *CLARITY*, które oceniało kładrybinę w porównaniu do placebo, pacjentów obserwowano przez 96 tygodni. Wśród badań oceniających natalizumab, okres obserwacji był zbliżony w próbie *AF-FIRM*, gdzie wynosił 116 tygodni, z kolei w drugim badaniu oceniającym tę interwencję (*Saida 2017*) okres obserwacji był dużo krótszy i wyniósł 24 tygodnie. Podobnie, wśród trzech badań porównujących fingolimod z placebo, tylko w dwóch okres obserwacji był zbliżony do tego w próbie *CLARITY* – były to próby *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II*, a okres obserwacji w tych badaniach wynosił 104 tygodnie, natomiast w badaniu *Saida 2012*, również oceniającym fingolimod w porównaniu do placebo, okres obserwacji wynosił jedynie 24 tygodnie. Z kolei w próbie oceniającej fingolimod w porównaniu do interferonu beta-1a 30 µg okres obserwacji wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniu *GOLDEN*, porównującym fingolimod z interferonem beta-1b 250 µg, 72 tygodnie. W badaniach *CARE-MS I* oraz *CARE-MS II*, oceniających alemtuzumab, okres obserwacji wynosił 104 tygodnie, więc był zbliżony do tego w próbie *CLARITY*, natomiast w badaniu *CAMMS223* obserwowano pacjentów dłużej, bo do 156 tygodni. Badania oceniające interferony najczęściej charakteryzował okres obserwacji około 104 lub 156 tygodni – wyjątek stanowiły próby *EVIDENCE* (obserwacja średnio przez 64 tygodnie), *Mokhber 2014* (obserwacja przez 52 tygodnie), *Kappos 2011* (obserwacja do 24 tygodni, przed fazą *cross-over*), *Knobler 1993* (24 tygodnie), *IMPROVE* (16 tygodni), oraz badania *Wroe 2005* oraz *REFORMS*, w których okresy obserwacji były najkrótsze wśród odnalezionych badań i wyniosły odpowiednio 13 i 12 tygodni.

Wśród badań oceniających octan glatirameru w porównaniu do placebo, jedynie próba *Bornstein 1987* miała podobny okres obserwacji co badanie *CLARITY* – 104 tygodnie. W próbie *Copolymer 1* okres obserwacji był dłuższy (156 tygodni), natomiast w próbach *ECGT*, *GALA*, *Boiko 2018* oraz *GATE* – krótszy (39-52 tygodni). Trzyramienne badanie *CONFIRM*, porównujące octan glatirameru oraz fumaran dimetylu z placebo, miało okres obserwacji był zbliżony do tego w badaniu *CLARITY* (średnio 84-89 tygodni), podobnie jak próba *DEFINE* (DMF vs PBO), trwająca 96 tygodni. Wśród prób porównujących teryflunomid z placebo, jedynie badanie *TEMSO* miało 108 tygodniowy okres obserwacji, natomiast pozostałe próby (*O'Connor 2006* oraz *TOWER*) były znacznie krótszymi badaniami, z okresem obserwacji 36 orz 48 tygodni. Jedyne badanie porównujące teryflunomid z interferonem beta-1a w dawce 44 µg, próba *TENERE*, trwało średnio 48 tygodni.

Większość z uwzględnionych badań została zaprojektowana w sposób pozwalający z określoną mocą statystyczną wykazać istotny efekt między ocenianymi interwencjami (przeprowadzono obliczenia wymaganej liczby osób do uzyskania zaplanowanej mocy badania), z wyjątkiem prób: *Bornstein 1987*, *Copolymer 1*, *Boiko 2018*, *IFNB MS*, *Knobler 1993*, *Calabrese 2012*, *EVIDENCE*, *Etemadifar 2006*, *Stępień 2013*, *Saida 2012* oraz *IMPROVE* i *GOLDEN*. Przeważająca większość uwzględnionych prób była badaniami wieloośrodkowymi i tylko badania *Calabrese 2012* oraz *Mokhber 2014* przeprowadzono w jednym ośrodku; dla prób *Bornstein 1987*, *Boiko 2018*, *Etemadifar 2006*, *Stępień 2013* oraz *TENERE* nie podano informacji o liczbie ośrodków w których prowadzono ocenę.

Większość badań sponsorowana była przez prywatne firmy farmaceutyczne, z wyjątkiem próby *Bornstein 1987* oraz *CombiRx* sponsorowanych przez grant NHI, *Copolymer 1* sponsorowanej przez FDA, próby *Mokhber 2014*, gdzie sponsorem był Uniwersytet Medyczny w Iranie, *MSCRG*, która była po części finansowana przez *National Institutes of Health*, oraz próby *INCOMIN* finansowanej przez włoskie Ministerstwo Zdrowia. W próbach *Boiko 2018*, *IFNB MS*, *Stępień 2013* oraz *Etemadifar 2006* nie podano informacji o sponsorze.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę chorych uwzględnionych w poszczególnych badaniach włączanych do porównania pośredniego, a także informacje o odsetku pacjentów, którzy ukończyli badanie. Przedstawiono dane jedynie dla ramion uwzględnianych w ramach porównania pośredniego.

Tabela 72. Przepływ chorych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej.

Badanie	Randomizacja			Chorzy, którzy ukończyli badanie				
	Interwencja	Kontrola	Ogółem	Interwencja	Kontrola	p interwencja vs kontrola	Ogółem	
GA vs PBO								
<i>Bornstein 1987</i>	25	25	50	25 (100%)	23 (92,0%)	0,2407	48 (96,0%)	
<i>Copolymer 1</i>	125	126	251	106 (84,8%)	109 (86,5%)	0,6997	215 (85,7%)	
<i>ECGT</i>	119	120	239	112 (94,1%)	113 (94,2%)	0,9871	225 (94,1%)	
<i>GALA</i>	943	461	1404	859 (91,1%)	430 (93,3%)	0,1419	1289 (91,8%)	
<i>Boiko 2018</i>	BCD-063: 62	PBO: 32	158	61 (98,4%)	28 (87,5%)	0,0881	150 (94,9%)	
	Copaxone: 64			61 (95,3%)				0,2371
<i>GATE</i>	GA generyk: 355	PBO: 84	796	330 (93,0%)	81 (96,4%)	0,1518	735 (92,3%)	
	Copaxone: 357			324 (90,8%)				0,0245
	łącznie: 712			654 (91,9%)				
GA vs DMF vs PBO								
<i>CONFIRM</i>	GA: 360	PBO: 363	1085	292 (81,1%)	278 (76,6%)	0,1367	854 (78,7%)	
	DMF: 362			284 (78,5%)				0,5468
IFN B1a 30 vs PBO								
<i>BRAVO</i>	447	450	897	378 (84,56%)	359 (79,78%)	0,0616	737 (82,16%)	
<i>Kappos 2011</i>	55	54	109	51 (92,73%)	54 (100,00%)	0,0725	105 (96,33%)	
<i>MSCRG</i>	158	143	301	bd	Bd	bd	296 (98,34%)	
IFN B1a 30 vs GA								
<i>CombiRx</i>	250	259	509	194 (77,6%)	223 (86,1%)	0,0137	417 (81,9%)	
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA								
<i>Calabrese 2012</i>	55	55	110	46 (83,64%)	47 (85,45%)	0,7920	93 (84,55%)	
IFN B1a 44 vs GA								
<i>REGARD</i>	386	378	764	301 (78,0%)	324 (85,7%)	0,0057	625 (81,8%)	

Badanie	Randomizacja			Chorzy, którzy ukończyli badanie			
	Interwencja	Kontrola	Ogółem	Interwencja	Kontrola	p interwencja vs kontrola	Ogółem
IFN B1b 250 vs GA							
<i>BECOME</i>	36	39	75	25 (69,4%)	31 (79,5%)	0,3251	56 (74,7%)
<i>BEYOND</i>	897	448	1345	784 (87,4%)	374 (83,5%)	0,0615	1158 (86,1%)
IFN B1a 44 vs PBO							
<i>IMPROVE</i>	120	60	180	110 (91,67%)	56 (93,33%)	0,6831	166 (92,22%)
<i>PRISMS</i>	184	187	371	165 (89,67%)	170 (90,91%)	0,6880	335 (90,30%)
IFN B1b 250 vs PBO							
<i>IFNB MS</i>	124	123	247	bd	bd	bd	bd
<i>Knobler 1993</i>	6	7	13	bd	bd	bd	bd
<i>Wroe 2005</i>	65	33	98	62 (95,38%)	33 (100%)	0,2689	95 (96,94%)
pegIFN B1a 125 vs PBO							
<i>ADVANCE</i>	512	500	1012	438 (85,5%)	456 (91,2%)	0,0051	894 (88,3%)
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30							
<i>INCOMIN</i>	96	92	188	85 (88,54%)	73 (79,35%)	0,0898	158 (84,04%)
<i>Stępień 2013</i>	37	31	68	20 (54,1%)	18 (58,1%)	0,7393	38 (55,88%)
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44							
<i>REFORMS</i>	64	65	129	63 (98,44%)	56 (86,15%)	0,0106	119 (92,25%)
CLA vs PBO							
<i>CLARITY</i>	433	437	870	398 (91,92%)	380 (86,96%)	0,0176	778 (89,43%)
NAT vs PBO							
<i>AFFIRM</i>	627	315	942	575 (91,71%)	281 (89,21%)	0,2292	856 (90,87%)
<i>Saida 2017</i>	47	47	94	46 (97,87%)	43 (91,49%)	0,1723	89 (94,68%)
FIN vs PBO							
<i>FREEDOMS</i>	425	418	843	369 (86,82%)	332 (79,43%)	0,0044	701 (83,16%)
<i>FREEDOMS II</i>	358	355	713	272 (75,98%)	255 (71,83%)	0,2081	527 (73,91%)
<i>Saida 2012</i>	57	57	114	48 (84,21%)	51 (89,47%)	0,4073	99 (86,84%)

Badanie	Randomizacja			Chorzy, którzy ukończyli badanie			
	Interwencja	Kontrola	Ogółem	Interwencja	Kontrola	p interwencja vs kontrola	Ogółem
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30							
<i>EVIDENCE</i>	339	338	677	299 (88,20%)	306 (90,53%)	0,3254	605 (89,36%)
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250							
<i>Etemadifar 2006</i>	30	30	90	30 (100,00%)	30 (100,00%)	-	90 (100,00%)
	IFN B1b 250: 30			IFN B1b 250: 30 (100%)		-	
<i>Mokhber 2014</i>	23	23	69	23 (100,00%)	20 (86,96%)	0,1268	63 (91,30%)
	IFN B1b 250: 23			IFN B1b 250: 20 (86,96%)		0,1268 vs IFN B1a 44 1 vs IFN B1a 30	
FIN vs IFN B1a 30							
<i>TRANSFORMS</i>	431	435	866	398 (92,34%)	386 (88,74%)	0,0701	784 (90,53%)
FIN vs IFN B1b 250							
<i>GOLDEN</i>	106	51	157	97 (91,51%)	30 (58,82%)	0,0003	127 (80,89%)
ALE vs IFN B1a 44							
<i>CAMMS223</i>	113	111	224	92 (81,42%)	66 (59,46%)	0,0005	158 (70,54%)
<i>CARE-MS I</i>	386	195	581	362 (93,78%)	164 (84,10%)	0,0013	526 (90,53%)
<i>CARE-MS II</i>	436	231	667	399 (91,51%)	158 (68,40%)	< 0,0001	557 (83,51%)
DMF vs PBO							
<i>DEFINE</i>	411	410	821	315 (76,6%)	317 (77,3%)	0,8184	632 (77,0%)
TER vs PBO							
<i>O'Connor 2006</i>	57	61	118	45 (78,9%)	57 (93,4%)	0,0273	102 (86,4%)
<i>TEMPO</i>	358	363	721	263 (73,5%)	259 (71,3%)	0,5255	522 (72,4%)
<i>TOWER</i>	372	389	761	258 (69,4%)	274 (70,4%)	0,7450	532 (69,9%)
TER vs IFN B1a 44							
<i>TENERE</i>	111	104	215	89 (80,2%)	71 (68,3%)	0,0494	160 (74,4%)

Większość ocenianych prób było dużymi badaniami klinicznymi, oceniającymi po kilkuset chorych w każdej z ocenianych grup – w próbie *CLARITY*, porównującej kladrybinę w tabletkach z placebo, oce-

nie poddano łącznie 870 chorych, natomiast największym badaniem była próba *GALA*, gdzie łącznie oceniono 1404 pacjentów. Jedynie w ośmiu próbach uwzględniono łącznie mniej niż 100 chorych i sześć z tych badań (*Wroe 2005* [N = 98], *Etemadifar 2006* [N = 90], *BECOME* [N = 75] *Mokhber 2014* [N = 69], *Stępień 2013* [N = 68] oraz *Knobler 1993* [N = 13]) dotyczyły porównania interferonów uwzględnianych w sieci; próba *Bornstein 1987* (N = 50) dotyczyła porównania GA z placebo, natomiast ósme badanie (*Saida 2017* [N = 94]) oceniało porównanie natalizumabu z placebo. Najmniejszą liczbę pacjentów (N = 13) uwzględniono w próbie *Knobler 1993*, co wynikało z metodyki badania – w fazie z randomizacją tej próby poszukiwano optymalnego dawkowania interferonu beta-1b, więc rozdzielono chorych na 5 grup po około 6 osób.

Ogółem, odsetek chorych którzy ukończyli leczenie był wysoki i w większości przypadków wynosił około 90% lub więcej. Najniższy odsetek chorych, którzy ukończyli badanie odnotowano w próbie *Stępień 2013* (56% chorych), a w dalszej kolejności w próbach *TOWER* (około 70% chorych, jednak nie stwierdzono znamienych różnic między grupami w odsetku chorych kończących badanie [p = 0,7450]), oraz *CAMMS223*, gdzie odsetek kończących badanie był podobnie niski i wyniósł około 71%, przy czym w próbie tej odnotowano dużą dysproporcję między ocenianymi ramionami w odsetku osób kończących badanie (81% vs 59%, p = 0,0005). Ponadto, w próbie *Stępień 2013* analizy wykonano dla grupy chorych którzy ukończyli badanie (n = 38), co ogranicza wiarygodność tego badania, przy czym większość chorych którzy przerwali leczenie (20/30, 67%) została utracona z obserwacji (*lost to follow up*).

Istotną dysproporcję odnotowano również w samym badaniu *CLARITY* (91,92% vs 86,96%, p = 0,0176) oraz w badaniach *CombiRx* (77,6% vs 86,1%, p = 0,0137), *ADVANCE* (85,5% vs 91,2%, p = 0,0051), *REFORMS* (98% vs 86%, p = 0,0106), *GOLDEN* (92% vs 59%,), *O'Connor 2006* (78,9% vs 93,4%, p = 0,0273), *TENERE* (80,2% vs 68,3%, p = 0,0494) oraz w badaniach *FREEDOMS* (87% vs 79%, p = 0,0044), *CARE-MS I* (94% vs 84%, p = 0,0013) oraz *CARE-MS II* (92% vs 68%, p < 0,0001). Zaznaczyć należy, że istotne dysproporcje między analizowanymi grupami odnotowano we wszystkich badaniach porównujących alemtuzumab z interferonem beta-1a w dawce 44 µg. Duży odsetek chorych kończących przedwcześnie badanie w grupie interferonu mógł zaburzać porównanie alemtuzumabu z tym lekiem, co w konsekwencji mogło przekładać się na oszacowanie wzajemnej skuteczności kładrybiny w tabletkach oraz alemtuzumabu, zwłaszcza że porównanie to z konieczności wykonywano wieloetapowo (przez interferon oraz placebo).

Poza oceną jakości w skali Jadad, badania oceniano również w kontekście ryzyka pojawienia się błędów systematycznego. Do oceny użyto narzędzia *Cochrane Risk of Bias*, a wyniki oceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
GA vs PBO							
Bornstein 1987	randomizacja 1:1, dopasowane pary pacjentów	nie przedstawiono	Badania podwójne zaślepienie, utrzymanie zaślepienia przy pomocy placebo, chorzy nie mogli dyskutować objawów z lekarzami prowadzącymi badanie	Ocena neurologiczna przez neurologa nie znającego przydziału pacjentów, ocena zdarzeń niepożądanych przez klinicystę znającego przydział pacjentów (wykluczenie odślepienia neurologa na podstawie profilu bezpieczeństwa)	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (96%), bez istotnych różnic między grupami ($p = 0,2407$)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
Copolymer 1	centralna randomizacja 1:1	nie przedstawiono	Badanie podwójne zaślepienie, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo	Personel medyczny oraz neurologi wykonujący ocenę pacjentów nie byli świadomi przepisanych interwencji	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (85,7%), bez istotnych różnic między grupami ($p = 0,6997$)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
ECGT	randomizacja 1:1 przy pomocy komputerowo generowanych list, ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora	Badanie podwójne zaślepienie, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo	Cały personel biorący udział w badaniu podlegał zaślepieniu, pacjentów poinstruowano by nie dyskutować objawów niepożądanych z neurologami prowadzącymi ocenę	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (94,1%), bez istotnych różnic między grupami ($p = 0,9871$)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
GALA	randomizacja 2:1, blokowa, ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora	Badanie podwójne zaślepienie, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo o wyglądzie identycznym do interwencji	Cały personel biorący udział w badaniu podlegał zaślepieniu, ocena ogólna pacjentów była prowadzona oddzielnie w stosunku do oceny neurologicznej, przez	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (91,8%), bez istotnych różnic między grupami ($p = 0,1419$)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)	
Boiko 2018	randomizacja 2:2:1 (GA generyk vs GA Copaxone vs PBO)	nie przedstawiono	Badanie opisane jako podwójne zaślepienie, brak szczegółowych informacji o zaślepieniu	osobny personel	nie przedstawiono	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (94,9%), bez istotnych różnic między grupami (p = 0,0881 GA generyk vs PBO, p = 0,2371 GA Copaxone vs PBO)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
				nie przedstawiono	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (92,3%), ale stwierdzono znamienne różnice w odsetku chorych kończących badanie między grupami uwzględnianymi w analizie (p = 0,0410)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego	
GATE	randomizacja 4,3:4,3:1, ze stratyfikacją względem regionu oraz liczby zmian Gd+	randomizacja centralna, przeprowadzona przy pomocy interaktywnego systemu głosowego oraz sieciowego	Badanie podwójne zaślepienie, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo o wyglądzie identycznym do interwencji	Pacjenci, personel medyczny, osoby oceniające wyniki MRI, członkowie komitetu organizacyjnego oraz statystycy nie byli świadomi przypisanej interwencji	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (92,3%), ale stwierdzono znamienne różnice w odsetku chorych kończących badanie między grupami uwzględnianymi w analizie (p = 0,0410)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego	
GA vs DMF vs PBO								
CONFIRM	randomizacja 1:1:1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu głosowego	Badanie podwójne zaślepienie, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo o wyglądzie identycznym do interwencji Zaślepienia nie zastosowane w stosunku do octanu glatirameru	Wszystkie osoby biorące udział w badaniu oraz personel medyczny i analitycy byli zaślepieni względem stosowanych interwencji – DMF (dwa ramiona) oraz placebo. W stosunku do czwartego ramienia z GA, zaślepieniu podlegali jedynie neurologrzy przeprowadzający ocenę	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (78,7%), bez istotnych różnic między grupami (p = 0,1367 dla porównania GA z PBO, oraz p = 0,5468)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego	

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
IFN B1a 30 vs PBO							
<i>BRAVO</i>	randomizacja komputerowa 1:1:1, stratyfikacja względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora	brak zaślepienia w stosunku do IFN B1a uwzględnianego w analizie	Neurolog przeprowadzający badanie był zaślepiony względem wszystkich interwencji	W badaniu około 82% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (85% vs 80%, p = 0,0616)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<i>Kappos 2011</i>	randomizacja komputerowa 1:1:1:1, stratyfikacja względem regionu geograficznego	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora, przy użyciu interaktywnego sytemu głosowego	brak zaślepienia w stosunku do IFN B1a uwzględnianego w analizie	Neurolog przeprowadzający badanie był zaślepiony względem wszystkich interwencji	W badaniu około 96% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (93% vs 100%, p = 0,0725)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<i>MSCRG</i>	randomizacja 1:1 metodą <i>biased coin</i> ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora, który jako jedyny miał dostęp do informacji o przypisanej interwencji	Zarówno pacjenci, jak i personel medyczny nie byli świadomi stosowanej interwencji, zabezpieczone koperty z informacją o przypisaniu mogły być otwarte jedynie w przypadku nagłego zdarzenia medycznego	Pracownicy danego ośrodka (w tym osoby oceniające chorych) nie były świadome przypisanych interwencji; badania laboratoryjne mogące potencjalnie wskazywać na daną interwencję były wykonywane centralnie, poza ośrodkami biorącymi udział w badaniu	Utrata chorych w badaniu była niska i około 98% chorych ukończyło próbę	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	W badaniu okres obserwacji był różny dla poszczególnych pacjentów, co może mieć wpływ na możliwość porównania wyników z innymi badaniami, w szczególności w zakresie punktów końcowych nie traktowanych jako „czas do zdarzenia”
IFN B1a 30 vs GA							
<i>CombiRx</i>	randomizacja 2:1:1, blokowa (po 6 oraz 12)	Randomizacja komputerowa, z maskowaniem przydziału interwencji	pacjenci i personel nie byli świadomi przepisanej interwencji, a zaślepienie utrzymywano przy pomocy placebo dopasowanego do danej interwencji	Ocena neurologiczna wykonywana z utrzymaniem zaślepienia, przez dwóch klinicystów	Utrata chorych w badaniu była niska (82% ukończyło badanie), jednak stwierdzono istotne różnice w odsetku chorych kończących leczenie między analizami	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
					wanymi grupami: 77,6% vs 86,1%, p = 0,0137		
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA							
Calabrese 2012	randomizacja 1:1:1, komputerowa	nie przedstawiono	badanie bez zaślepienia	Ocenę wyników MRI przeprowadzono z zaślepieniem	W badaniu około 85% chorych ukończyło badanie, odsetek w grupie interwencji był zbliżony do tego w grupie kontrolnej (84% vs 85%)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowa- nych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systema- tycznego
IFN B1a 44 vs GA							
REGARD	randomizacja kompute- rowa 1:1, ze stratyfikacją względem ośrodka	nie przedstawiono	badanie bez zaślepienia	Klinicyści przeprowadza- jące regularną ocenę pacjentów oraz osoby analizujące obrazy MRI nie byli świadomi przypisanej interwencji	Utrata chorych w bada- niu była niska (82% ukończyło badanie), jednak stwierdzono istotne różnice w odsetku chorych kończących leczenia między analizowa- nymi grupami: 78,0% vs 85,7%, p = 0,0057	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowa- nych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systema- tycznego
IFN B1b 250 vs GA							
BECOME	randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka oraz obecności zmian Gd+	nie przedstawiono	badanie bez zaślepienia	Osoba wykonująca ocenę MRI nie była świadoma przydzielonej interwencji	Utrata chorych w bada- niu była stosunkowo duża (około 75% chorych ukończyło badanie), jednak nie stwierdzono znamiennych statystycz- nie różnic między gru- pami w odsetku chorych kończących badanie (p = 0,3251)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowa- nych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systema- tycznego

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
BEYOND	randomizacja 2:2:1, blokowa ze stratyfikacją względem regionu	Randomizacja centralna przy użyciu programu SAS	nie zastosowano zaślepienia względem octanu glatirameru	Klinicyści wykonujący ocenę byli zaślepieni w stosunku do wszystkich trzech interwencji w badaniu	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badanie (86,1%), bez istotnych różnic między grupami (p = 0,0615)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
IFN B1a 44 vs PBO							
IMPROVE	Randomizacja 2:1, brak szczegółów procedury	brak danych	Badanie opisane jako podwójne zaślepienie, brak szczegółowych informacji o zaślepieniu	Badanie opisane jako podwójne zaślepienie, brak szczegółowych informacji o zaślepieniu	W badaniu około 92% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (92% vs 93%)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
PRISMS	randomizacja 1:1:1 blokowa (po 6) ze stratyfikacją względem ośrodka	Randomizacja przeprowadzona centralnie przy użyciu systemu komputerowego	Pacjenci i personel ośrodka biorącego udział w badaniu nie byli świadomi przepisanej interwencji	Opieka na pacjentem przez dwóch neurologów, jeden odpowiedzialny za prowadzenie leczenia, drugi za ocenę neurologiczną, obaj nie byli świadomi przydzielonej interwencji	W badaniu około 90% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (90% vs 91%)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
IFN B1b 250 vs PBO							
IFNB MS	Randomizacja 1:1, brak szczegółów procedury	nie przedstawiono	Badanie opisane jako podwójne zaślepienie, lek i placebo dostarczane w identycznej postaci	Personel nie był świadomy przepisanych interwencji Opieka na pacjentem przez dwóch neurologów, jeden odpowiedzialny za prowadzenie leczenia, drugi za ocenę neurologiczną, pierwszy z nich był świadomy odnotowanych zdarzeń	Brak możliwości oceny utraty chorych w badaniu	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
Knobler 1993	Randomizacja 1:1:1:1:1, brak szczegółów procedury	nie przedstawiono	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie, lek i placebo dostarczane w identycznej postaci	niepożądanych, drugi nie Ocena przez dwóch neurologów, jeden przeprowadzał cenę zaostreń, drugi odpowiedzialny był za ocenę zdarzeń niepożądanych oraz wyników laboratoryjnych	Brak możliwości oceny utraty chorych w badaniu	Nie zdefiniowano z góry ocenianych punktów końcowych	Wyniki pochodzą z 24-tygodniowej fazy ustalania dawki leku, gdzie obecna była grupa placebo – wynika stąd bardzo mała liczebność analizowanych grup (6 vs 7)
	randomizacja 2:1, blokowo (po 6)	nie przedstawiono	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie	brak danych	W badaniu około 97% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (95% vs 100%)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
pegIFN B1a 125 vs PBO							
ADVANCE	randomizacja 1:1:1	nie przedstawiono	Badanie z podwójnym zaślepieniem, placebo dopasowane do aktywnej interwencji podawane co 2 tyg. w celu utrzymania zaślepienia obu ramion interwencji (interferonu podawanego co 2 i 4 tyg.)	Ocenę MRI przeprowadzono z utrzymaniem zaślepienia	Utrata chorych w badaniu była niska (88,3% ukończyło badanie), jednak stwierdzono istotne różnice w odsetku chorych kończących leczenie między analizowanymi grupami: 85,5% vs 91,2%, p = 0,0051	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30							
INCOMIN	Randomizacja 1:1, komputerowa, ze stratyfikacją względem ośrodka i płci	Randomizacja wykonana centralnie, kody randomizacji generowane komputerowo i przydzielane przez niezależny zespół statystyków	Badanie bez zaślepienia	Badanie bez zaślepienia	W badaniu około 84% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (89% vs 79%, p = 0,0898)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
Stępień 2013	nie przedstawiono	nie przedstawiono	nie przedstawiono	nie przedstawiono	Spośród 68 chorych badanie ukończyło 38 (56%), wyniki przedstawiono jedynie dla tych chorych; 20 (29,4%) pacjentów utracono z obserwacji	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44							
REFORMS	Randomizacja 1:1, komputerowa	nie przedstawiono	Badanie bez zaślepienia	Jedynie ocena reakcji w miejscu iniekcji przebiegała w zaślepieniu	W badaniu około 89% chorych ukończyło badanie, odsetek w grupie interwencji był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej, 92% vs 87%, p = 0,0106	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
CLA vs PBO							
CLARITY	w proporcji 1:1:1, centralna, komputerowa, alokacja dynamiczna względem ośrodków, blokowa (bloki 6-elementowe)	tak (centralna, komputerowa)	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych i personelu medycznego. Pacjenci w każdej z grup otrzymali tą samą liczbę tabletek (kladrybiny lub placebo imitujące kladrybinę).	Osoby przeprowadzające ocenę neurologiczną pacjenta oraz wyniki obrazowania MRI nie były świadome przepisanej pacjentom interwencji	W badaniu około 90% chorych ukończyło badanie, przy czym w grupie kladrybiny w tabletkach odsetek chorych kończących badanie był wyższy niż w grupie placebo (91,9% vs 87,0%, p = 0,0112) Znaczny odsetek pacjentów wycofanych z badania, zwłaszcza z grupy kontrolnej (>10%) – co zwiększa ryzyko <i>attrition bias</i> . Z drugiej strony odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania (wyniki oceny jakości życia opublikowano w niezależnych ocenach)	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
					były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewystarczającej skuteczności, częściej odnotowywanej w grupie placebo (co wynika ze skuteczności kładrybiny w tabletkach i byłoby trudne do uniknięcia)		
NAT vs PBO							
<i>AFFIRM</i>	randomizacja 2:1, blokowo (po 3) ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja komputerowa za pomocą interaktywnego systemu głosowego	Pacjenci, personel ośrodka, personel po stronie sponsora oraz komitet nadzorujący badanie nie byli świadomi przepisanych interwencji	Opieka na pacjentem przez dwóch neurologów, jeden odpowiedzialny za prowadzenie leczenia, drugi za ocenę neurologiczną, obaj nie byli świadomi przydzielonej interwencji	W badaniu około 91% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (92% vs 89%)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<i>Saida 2017</i>	randomizacja 1:1, ze stratyfikacją (nie podano względem jakich parametrów)	randomizacja komputerowa za pomocą interaktywnego systemu głosowego oraz systemu internetowego	Pacjenci, personel ośrodka, personel po stronie sponsora oraz komitet nadzorujący badanie nie byli świadomi przepisanych interwencji	Osoby przeprowadzające ocenę wyników nie były świadome przepisanych interwencji	W badaniu około 95% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (98% vs 91%, p = 0,0616)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
FIN vs PBO							
<i>FREEDOMS</i>	randomizacja 1:1:1 blokowa (po 6) ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora przy pomocy zwalidowanego systemu	badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, brak szczegółów odnośnie zaślepienia	dane analizowane po stronie sponsora, przez przeszkolone osoby nieświadome przydziału pacjentów do interwencji	W badaniu około 83% chorych ukończyło badanie, odsetek chorych którzy ukończyli badanie był istotnie wyższy w grupie interwencji (87% vs 79%,	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
<i>FREEDOMS II</i>	randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora przy pomocy zautomatyzowanego systemu	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji (leki w identycznych opakowaniach, dostarczane przez sponsora)	dane analizowane po stronie sponsora, przez przeszkolone osoby nieświadome przydziału pacjentów do interwencji	p = 0,0044) Tylko 73% chorych ukończyło badanie (76% vs 72%, p = 0,2081, interwencja vs kontrola)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<i>Saida 2012</i>	randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją względem obecności zmian Gd+	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora przy pomocy zautomatyzowanego systemu	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji, leki w identycznych opakowaniach, dostarczane przez sponsora	Osoby przeprowadzające ocenę wyników nie były świadome przepisanych interwencji	W badaniu około 87% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (84% vs 89%, p = 0,4073)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30							
<i>EVIDENCE</i>	randomizacja 1:1 blokowa (po 6, następnie po 4) ze stratyfikacją względem ośrodka	Randomizacja blokowa utrudniała określenie następnej interwencji na podstawie wcześniejszych przydziałów	Brak zaślepienia pacjentów i personelu	Ocena wyników klinicznych oraz MRI przeprowadzona przez osobę nieświadomą przydziału pacjentów do interwencji	W badaniu około 89% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (88% vs 90%, p = 0,3254)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250							
<i>Etomidifar 2006</i>	Randomizacja 1:1:1, nie podano szczegółów	nie przedstawiono	Brak zaślepienia pacjentów i personelu	Osoby przeprowadzające ocenę wyników nie były świadome przepisanych interwencji	Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu ukończyli pełny okres obserwacji	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<i>Mokhber 2014</i>	Randomizacja 1:1:1 komputerowo generowane listy randomizacji	nie przedstawiono	Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, jednak nie przedstawiono szczegółów	Zaznaczono że osoby przeprowadzające ocenę nie były świadome przepisanej interwencji	W badaniu około 93% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
					pach (100% vs 87%, p = 0,1268)	badania	na ryzyko błędu systematycznego
FIN vs IFN B1a 30							
TRANSFORMS	Randomizacja 1:1:1 blokowa (po 6) ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja centralna za pomocą interaktywnego sytemu głosowego	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji	Statystycy, osoby wykonujące ocenę MRI oraz członkowie komitetu nadzorującego badanie nie byli świadomi przepisanej interwencji	W badaniu około 91% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (92% vs 89%, p = 0,0701)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
FIN vs IFN B1b 250							
GOLDEN	Randomizacja 2:1	Brak danych	badania opisane jako podwójnie zaślepienie, nie podano szczegółów	badanie opisane jako „ <i>rater blinded</i> ”, ocena przez dwóch niezależnych badaczy	W badaniu około 81% chorych ukończyło badanie, odsetek w grupie interwencji był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej, 92% vs 59%, p = 0,0003	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
ALE vs IFN B1a 44							
CAMMS223	Randomizacja 1:1:1 z algorytmem minimalizacji celem zbalansowania grup pod względem wieku (<30 vs ≥ 30 lat), płci, oraz wyjściowego EDSS (<2,0 vs ≥2 punktów)	nie podano szczegółów	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji	Neurolog wykonujący ocenę EDSS nie był świadomy przepisanej interwencji	W badaniu około 71% chorych ukończyło badanie, przy czym w grupie interwencji chorych którzy ukończyli badanie było istotnie więcej niż w kontroli (81% vs 59%, p = 0,0005)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
CARE-MS I	randomizacja 2:1 ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja komputerowa za pomocą interaktywnego sytemu głosowego oraz sytemu	Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego z uwagi na znaczne różnice w sposobie	Osoby oceniające wyniki MRI oraz rzuty choroby nie były świadome przepisanej interwencji, jednak dopuszczono	W badaniu około 91% chorych ukończyło badanie, przy czym w grupie interwencji chorych którzy ukończyli	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
CARE-MS II	randomizacja 2:2:1 ze stratyfikacją względem ośrodka	internetowego	podania obu interwencji	możliwość oceny przez niezaślepioną osobę	badanie było istotnie więcej niż w kontroli (94% vs 84%, p = 0,0013)	badania	tycznego
		randomizacja komputerowa za pomocą interaktywnego systemu głosowego oraz sytemu internetowego	Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego z uwagi na znaczne różnice w sposobie podania obu interwencji	Osoby oceniające wyniki MRI oraz rzuty choroby nie były świadome przepisanej interwencji, jednak dopuszczono możliwość oceny przez niezaślepioną osobę	W badaniu około 84% chorych ukończyło badanie, przy czym w grupie interwencji chorych którzy ukończyli badanie było istotnie więcej niż w kontroli (92% vs 68%, p < 0,0001)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
DMF vs PBO							
DEFINE	randomizacja 1:1:1, ze stratyfikacją względem ośrodka (w badaniu obecna była dodatkowa grupa DMF, gdzie lek podawano 3 razy dziennie – nie została opisana z uwagi na niestandardowe dawkowanie leku)	Randomizacja centralna z użyciem interaktywnego systemu głosowego, przypisanie 6-cyfrowego anonimowego numeru dla każdego pacjenta	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji (badanie podwójnie zaślepienie)	Osobne zespoły do oceny wyników oraz spraw związanych z prowadzeniem terapii, zespoły te nie były świadome przepisanej interwencji	Utrata chorych w badaniu była stosunkowo duża (około 75% chorych ukończyło badanie), jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w odsetku chorych kończących badanie (p = 0,8184)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
TER vs PBO							
O'Connor 2006	randomizacja 1:1:1, ze stratyfikacją wyjściowego wyniku EDSS (w badaniu obecna była dodatkowa grupa TER, gdzie lek podawano w dawce 7 mg – nie została opisana z uwagi na	nie przedstawiono	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji (badanie podwójnie zaślepienie)	Ocena rzutów choroby oraz progresji upośledzenia wykonywana przez neurologa poddawanemu zaślepieniu	Utrata chorych w badaniu była niska (86,4% ukończyło badanie), jednak stwierdzono istotne różnice w odsetku chorych kończących leczenie między analizowanymi grupami: 78,9%	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
TEMISO	niestandardowe dawkozowanie leku) Randomizacja 1:1:1, blokowa (po 6), ze stratyfikacją względem ośrodka oraz wyjściowego wyniku EDSS (w badaniu obecna była dodatkowa grupa TER, gdzie lek podawano w dawce 7 mg – nie została opisana z uwagi na niestandardowe dawkozowanie leku)		Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji (badanie podwójnie zaślepienie), lek oraz placebo przygotowywano centralnie i przesyłano do badawczych ośrodków w formie gotowego zestawu na 12 tygodni leczenia, wymienianego po tym czasie na nowy według nowego numeru randomizacji	Monitorowanie i leczenia pacjenta oraz ocena punktów końcowych prowadzone przez dwóch niezależnych, zaślepionych neurologów (osoba odpowiedzialna za ocenę funkcjonalną nie miała informacji o zdarzeniach niepożądanych)	vs 93,4%, p = 0,0273		Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
	Randomizacja 1:1:1, blokowa, ze stratyfikacją względem ośrodka oraz wyjściowego wyniku EDSS (w badaniu obecna była dodatkowa grupa TER, gdzie lek podawano w dawce 7 mg – nie została opisana z uwagi na niestandardowe dawkozowanie leku)	Randomizacja centralna, realizowana przez osobny podmiot, komputerowa przy użyciu interaktywnego systemu głosowego	Pacjenci oraz osoby podające lek nie były świadome przypisanej interwencji (podwójnie zaślepienie)	Osoby wykonujące ocenę efektów leczenia nie były świadome przypisanej interwencji	Utrata chorych w badaniu była stosunkowo duża (około 70% chorych ukończyło badanie), jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w odsetku chorych kończących badanie (p = 0,7450)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
TER vs IFN B1a 44							
TENERE	Randomizacja 1:1:1, ze stratyfikacją względem ośrodka oraz wyjściowego wyniku EDSS (w badaniu obecna była dodatkowa grupa TER, gdzie lek podawano w	nie przedstawiono	Porównanie z IFN przeprowadzono bez zaślepienia	Ocena przez dwóch neurologów – lekarz wykonujący ocenę funkcjonowania pacjentów oraz EDSS podlegał zaślepieniu względem stosowanych interwencji	Utrata chorych w badaniu była stosunkowo duża (około 74% chorych ukończyło badanie), przy czym stwierdzono znamienne statystycznie różnice między grupami	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

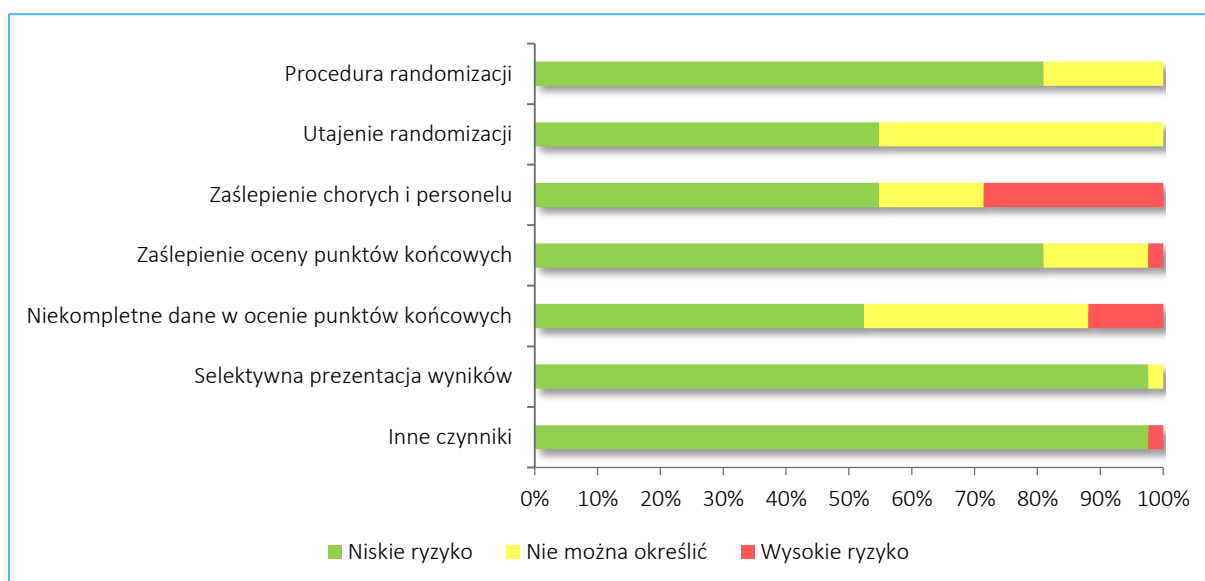
w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
	dawce 7 mg – nie została opisana z uwagi na niestandardowe dawkowanie leku)				w odsetku chorych kończących badanie (p = 0,0494)		

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wykres 5. Ocena Cochrane Risk of Bias badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



W większości analizowanych badań procedura randomizacji została wykonana poprawnie, a centralne przygotowywane listy randomizacji czy przydział numerów przy pomocy interaktywnych systemów komputerowych gwarantowały utajenie tego procesu. Wyjątek stanowiły badania *Copolymer 1*, *IMPROVE*, *IFNB-MS*, *Knobler 1993*, *Etemadifar 2006*, *Stępień 2013*, *ADVANCE* oraz *GOLDEN*, gdzie ryzyko wynikające z niepoprawnej randomizacji nie było jasne – badania opisano jako randomizowane, nie przedstawiono jednak użytej metody randomizacji. Z kolei w próbach *Bornstein 1987*, *Boiko 2018*, *Calabrese 2012*, *Wroe 2005*, *Mokhber 2014*, *REGARD*, *BECOME*, *REFORMS*, *CAMMS223*, *O'Connor 2006* oraz *TENERE* randomizację przeprowadzono poprawnie, nie podano jednak informacji pozwalających ocenić, czy utajenie procesu randomizacji przebiegało odpowiednio.

Analizowane badania były głównie próbami opisanymi jako podwójnie zaślepienie, a metody użyte do utrzymania zaślepienia były poprawne. Brak zaślepienia dotyczył głównie badań, w których stosowano interferon: *BRAVO* oraz *Kappos 2011*, *INCOMIN* oraz *REFORMS*, *REGARD*, *BECOME*, *BEYOND*, *TENERE*, *Calabrese 2012*, *EVIDENCE* oraz *Etemadifar 2006*, *CARE-MS I* oraz *CARE-MS II* – uznano, że brak zaślepienia stanowił duże ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Próby *IMPROVE*, *Wroe 2005*, *GOLDEN*, *FREEDOMS* oraz *Mokhber 2014* zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, jednak brak opisu sposobu utrzymania zaślepienia nie pozwolił na jego ocenę, co skutkowało niejasnym ryzykiem błędu systematycznego. Z kolei w próbie *Stępień 2013* nie przedstawiono informacji pozwalających ustalić, czy badanie przeprowadzono z zaślepieniem.

W większości analizowanych badań osoby bezpośrednio oceniające dane pacjentów (wyniki MRI, ocena neurologiczna) nie były jednak świadome przepisanej interwencji, w związku z czym ryzyko błędu

systematycznego było w tym przypadku niskie – w próbach *Boiko 2018*, *IMPROVE*, *Stępień 2013*, *Wroe 2005* oraz *REFORMS* ryzyko oceniono jako niejasne, z powodu braku lub skąpych informacji odnośnie zaślepienia badaczy. Również w próbach *CARE-MS I* oraz *CARE-MS II* ryzyko to oceniono jako niejasne – pomimo iż ocenę pacjentów przeprowadzał zaślepiiony personel, to w przypadku braku takiej osoby ocenę mogła przeprowadzić osoba świadoma przypisanej interwencji.

Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie był duży w przypadku analizowanych prób i w większości przypadków wynosił ponad 90%, a odsetki chorych kończących przedwcześnie leczenie były zbliżone w poszczególnych ramionach uwzględnianych w analizie. W przypadku kilku badań ryzyko błędu wynikającego z niekompletności wyników było niejasne – głównie wynikało to z niezbalansowania grup względem utraty pacjentów. W grupie interwencji istotnie więcej chorych ukończyło całe badanie niż w grupie kontrolnej w badaniach *REFORMS* (92% vs 87%, $p = 0,0106$), *TENERE* (80,2% vs 68,3%, $p = 0,0494$) oraz *FREEDOMS* (87% vs 79%, $p = 0,0044$), z kolei istotnie więcej chorych kończących badanie w grupie kontrolnej stwierdzono w badaniach *GATE* (90,8% vs 96,4%, $p = 0,0245$), *CombiRx* (77,6% vs 86,1%, $p = 0,0137$), *REGARD* (78,0% vs 85,7%, $p = 0,0057$), *ADVANCE* (85,5% vs 91,2%, $p = 0,0051$) oraz *O'Connor 2006* (78,9% vs 93,4%, $p = 0,0273$). Natomiast szczególnie duże różnice (p około 0,001 lub mniejsze) stwierdzano w próbach *GOLDEN* (92% vs 59%, $p = 0,0003$) *CAMMS223* (81% vs 59%, $p = 0,0005$), *CARE-MS I* (94% vs 84%, $p = 0,0013$) oraz *CARE-MS II* (92% vs 68%, $p < 0,0001$) i uznano, że ryzyko błędu w tych badaniach było duże. W badaniu *FREEDOMS II* nie stwierdzono różnic między grupami ($p = 0,2081$), ale odsetek chorych którzy ukończyli badanie był bardzo niski w porównaniu do pozostałych prób (73% chorych). W badaniu *CLARITY* również więcej chorych przerywało leczenie w grupie kontrolnej (91,9% vs 87,0%, $p = 0,0112$), jednak w obrębie poszczególnych przyczyn, liczby chorych były zbalansowane. Jako niejasne uznano również ryzyko błędu w przypadku badań, gdzie obserwowano znaczną utratę chorych (<80% chorych kończących badanie), jednak różnice między analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie – taka sytuacja miała miejsce w przypadku badań *BECOME*, *DEFINE*, *TEMISO* oraz *TOWER*. W próbie *Stępień 2013* znaczna liczba chorych (44%) przerwała badanie, przy czym większość chorych została utracona z obserwacji (67%, 20/30 chorych), dlatego ryzyko związane z niekompletnością wyników uznano w tym badaniu za wysokie.

W większości badań nie stwierdzono przypadków selektywnej prezentacji wyników – w próbie *Knobler 1993* nie zdefiniowano ocenianych punktów końcowych, więc ryzyko błędu oceniono jako niejasne. Podobnie, w większości badań nie stwierdzono innych czynników, które mogłyby wpływać na ryzyko pojawienia się błędu systematycznego – jedynie w przypadku próby *Knobler 1993* uznano za istotne

ryzyko błędu związane z bardzo małą liczebnością ocenianej grupy (13 chorych), co wynikało ze specyfiki badania, w którym faza z randomizacją miała na celu identyfikację najlepszego schematu dawkowania interferonu beta-1b, w związku z czym i tak małą grupę chorych (N = 31) rozdzielono na 4 grupy różnych dawek interferonu (po 6 osób) oraz jedną grupę placebo (7 osób).

7.5 Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia, które stosowano w badaniach RCT uwzględnionych w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Wszystkie badania spełniały podstawowe kryteria selekcji pacjentów przyjęte w niniejszej analizie – uwzględniały dorosłych chorych z postacią rzutowo-reemisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS). W większości analizowanych badań potwierdzenie RRMS musiało nastąpić na podstawie kryteriów McDonald’a – w przypadku badania *CLARITY*, oceniającego kladrybinę w porównaniu do placebo, diagnozę prowadzono w oparciu o kryteria z 2001 (w dodatkowej publikacji *Comi 2013* podano, że diagnoza spełniała zaktualizowane kryteria McDonald’a z 2005 roku). Te same kryteria były wykorzystywane w badaniach oceniających fingolimod, zarówno w porównaniu z placebo, jak również z interferonem beta-1a w dawce 30 µg oraz interferonem beta-1b w dawce 250 µg. Porównanie natalizumabu z placebo przedstawiono w dwóch badaniach, *AFFIRM* oraz *Saida 2017*, i tylko w nowszej próbie, *Saida 2017*, zastosowano kryteria McDonald’a z 2005 roku – w nieco starszym badaniu *AFFIRM* wykorzystano również kryteria McDonald’a, ale we wcześniejszej wersji z 2001 roku. W przypadku trzech badań przedstawiających ocenę alemtuzumabu, w dwóch (*CARE-MS I*, *CARE-MS II*) zastosowano kryteria McDonald’a 2005, natomiast w trzeciej próbie (*CAMMS223*) zastosowano starsze kryteria McDonald’a 2001. W przypadku prób oceniających fumaran dimetylu, stosowano kryteria McDonald’a z 2005 roku.

Nie wszystkie z rozpatrywanych prób uwzględniały kryteria McDonald’a w diagnozie RRMS – w kilku badaniach diagnozę oparto na starszych kryteriach Poser’a z 1983 roku. W obrębie badań porównujących octan glatirameru z placebo, trzy próby (*Bornstein 1987*, *Copolymer 1* oraz próba *ECGT*) uwzględniały chorych według kryteriów Poser’a z 1983 roku. Wśród badań oceniających interferon beta-1a 44 µg z placebo kryteria Poser’a wykorzystano w próbie *PRISMS*, natomiast w porównaniu interferonu beta-1a 30 µg z placebo – w próbie *MSCRG*. Wszystkie próby oceniające interferon beta-1b 250 µg w porównaniu z placebo lub pozostałymi interferonami przyjmowały kryteria Posera z 1983 roku. Największą heterogeniczność prób względem przyjętych kryteriów diagnozy RRMS odnotowano w obrębie badań porównujących obie dawki interferonów beta-1a, lub w badaniach porównujących wszystkie

trzy interferony – wśród czterech badań w dwóch zastosowano kryteria Poser'a (*EVIDENCE, Etemadifar 2006*), a w pozostałych (*Mokhber 2014, Calabrese 2012*) kryteria McDonald'a 2005. Starsze kryteria stosowano również w próbie *O'Connor 2006*, natomiast w próbach *REFORMS* oraz *CombiRx* uwzględniono wymiennie kryteria Posera lub McDonald'a. W próbie *Stępień 2013* podano, że stosowano kryteria McDonald'a, jednak nie podano informacji pozwalających ustalić wykorzystywaną wersję kryteriów.

W porównaniu do starszych kryteriów Poser'a, kryteria McDonald'a zwiększają udział wyników obrazowania MRI w rozpoznawaniu i klasyfikowaniu stwardnienia rozsianego. W związku z różnicami w kryteriach diagnozy choroby, populacje w obrębie analizowanych badań mogą się nieznacznie różnić, szczególnie gdy w ramach danego porównania obecne są próby z diagnozą według starszych kryteriów Poser'a i nowszych McDonald'a – tzn. w starszych badaniach mogą być obecni pacjenci, którzy zostaliby zakwalifikowani inaczej według nowych kryteriów, i na odwrót. Dodatkowe kryteria dotyczące aktywności choroby, definiowane w badaniach, mogą jednak zmniejszać różnice wynikające z przyjętych kryteriów diagnozy, więc wydaje się mało prawdopodobnym, by różnice te miały istotny wpływ na wyniki porównania pośredniego.

W większości analizowanych prób (poza *Mokhber 2014* oraz *REFORMS*) wymagano, by włączeni chorzy mieli określony wynik oceny niepełnosprawności w skali EDSS – w badaniu *CLARITY* było to $\leq 5,5$, czyli włączono zarówno chorych z lekkimi upośledzeniami sprawności jak również chorych ze stosunkowo dużym upośledzeniem (chorzy z oceną 5,5 są w stanie przejść około 100 m samodzielnie, jednak niepełnosprawność utrudnia codzienną aktywność). W większości badań wymagania odnośnie sprawności pacjentów były podobne i uwzględniano chorych z wynikiem EDSS nie większym niż 6 (6,5 w przypadku badania *Stępień 2013*). Wyjątek stanowiły jednak próby *CAMMS223* oraz *CARE-MS I* (dwie z spośród trzech prób oceniających alemtuzumab), gdzie kryteria włączenia ograniczały populację do chorych z umiarkowanym upośledzeniem sprawności (wynik EDSS 3 lub mniej), oraz próby *INCOMIN* oraz *MSCRG* (EDSS 1-3,5) – w związku z tym, populacja w tych badaniach mogła być mniej obciążona chorobą niż w pozostałych próbach.

W badaniu *CLARITY* zadeklarowano, że włączono chorych z 1 lub więcej rzutem choroby w ostatnim roku. W pozostałych badaniach wymagano podobnej liczby rzutów choroby, uwzględniając chorych z co najmniej jednym rzutem w ciągu ostatniego roku lub z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatnich dwóch lat. Jedynie w próbach *Calabrese 2012, REFORMS* oraz *Mokhber 2014* nie przedstawiono kryteriów dotyczących aktywności choroby. Natomiast w próbie *Stępień 2013* podano ogółem, że chorzy mieli 1-10 rzutów w ciągu 1-5 lat.

W większości rozpatrywanych prób klinicznych uwzględniano zarówno chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie w stwardnieniu rozsianym (tzw. DMD, z ang. *disease-modifying drugs*), jak również chorych wcześniej nieleczonych, jednak zakres zabronionych/dopuszczanych terapii różnił się między poszczególnymi próbami klinicznymi – szczegółowe dane odnośnie zabronionych/dozwolonych terapii zebrano w tabeli poniżej, wraz z pozostałymi kryteriami włączenia/wykluczenia.

Tabela 74. Kryteria włączenia/wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach.

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
GA vs PBO						
<i>Bornstein 1987</i>	kryteria Poser 1983	≤ 6	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	bd.	20-35 lat stabilność emocjonalna w ocenie lekarza	nie przedstawiono
<i>Copolymer 1</i>	kryteria Poser 1983 pierwszy rzut choroby-przynajmniej 1 rok przed randomizacją	0-5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej GA, leczenie immunosupresyjne wraz z chemioterapią (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna) lub radioterapię węzłów chłonnych; zaznaczono że pacjenci musieli uniezależnić się od terapii kortykosteroidami na przynajmniej 30 dni przed randomizacją	18-45 lat kobiety biorące udział w badaniu musiały stosować odpowiednią metodę antykoncepcji	ciąża lub laktacja cukrzyca insulinozależna zakażenie wirusem HIV lub HTLV-I objawy boreliozy, lub konieczność stosowania aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych w trakcie badania
<i>ECGT</i>	kryteria Poser 1983 czas trwania choroby ≥1 roku	0-5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 wzmacniająca zmiana w obrazie MRI brak rzutów (i leczenia kortykosteroidami) w ciągu 30 dni przed badaniem	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej GA, leczenie immunosupresyjne lub cytotoksyczne w ciągu ostatnich 2 lat, doustne preparaty mieliny, radioterapię węzłów chłonnych; oraz otrzymujących azatioprynę, cyklosporynę, interferony, deoksypergualinę, lub przewlekle kortykosteroidy w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy	18-50 lat	ciąża lub brak zgody na stosowanie uznanej metody antykoncepcji współistniejące istotne schorzenia ogólnoustrojowe lub psychiatryczne nadwrażliwość na preparaty gadolinu, lub brak możliwości wykonania badania MRI stosowanie leków eksperymentalnych (w stwardnieniu rozsianym lub innej chorobie)
<i>GALA</i>	kryteria McDonald 2005	≤ 5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat, lub 1 rzut w okresie 12-24 miesięcy przed skryningiem wraz z ≥ 1 zmianą Gd+ w obrazie T1 wykonanym w ciągu 12 mie-	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej octan glatirameru, lub inne związki glatirameru, chorych poddanych terapii immunomodulacyjnej (w tym interferonem beta lub dożylnymi immunoglobulinami) w ciągu 2 miesięcy skryningu, chorych otrzymujących leki immunosupresyjne (w tym mitoksantron oraz fingolimod), chorych otrzymujących terapię cytotoksyczną lub przewlekle (> 30 dni) kortykosteroidy w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem, chorych	18-55 lat	Wrażliwość na octan glatirameru lub mannitol Brak możliwości wykonania prawidłowego obrazowania MRI

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			sięcy przed randomizacją chorzy wolni od rzutów choroby ≥ 30 dni przed randomizacją	leczonych kladrybiną, natalizumabem lub każdym innym przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 2 przed skryningiem		
<i>Boiko 2018</i>	kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 chorzy wolni od rzutów choroby ≥ 4 tygodni przed randomizacją	bd.	18-55 lat stosowanie uznanej metody antykoncepcji przez kobiety oraz ich partnerów w trakcie badania (do 4 tyg. po ostatniej dawce leku)	progresywna postać MSSM lub inne schorzenia mogące wpłynąć na ocenę ciężkości objawów choroby
<i>GATE</i>	kryteria McDonald 2010	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku 1-15 zmiana Gd+ w obrazie T1 w momencie skryningu (warunek w przypadku braku jego spełnienia mógł być rozpatrzony ponownie, po upływie przynajmniej 1 miesiące)	Dozwolono, ale wymagano by wcześniejsze terapie w SM były zakończone na 1 do 12 miesięcy przed skryningiem (zależnie od terapii) Zabroniono wcześniejszego leczenia GA oraz leczenie immunosupresyjnego	18-55 lat stosowanie uznanej metody antykoncepcji przez kobiety oraz ich partnerów w trakcie badania (do 4 tyg. po ostatniej dawce leku)	klinicznie istotne schorzenia współtowarzyszące lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
GA vs DMF vs PBO						
<i>CONFIRM</i>	kryteria McDonald 2005	0-5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku ≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 w czasie 0-6 tygodni przed randomizacją brak rzutu choroby i leczenia steroidami w trakcie 50 dni przed	Zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej DMF lub GA, a także chorych z całkowitą radioterapią tkanek limfatycznych, chorych otrzymujących terapię kladrybiną lub szczepionki komórek T/receptorów T, wykluczono również chorych otrzymujących wcześniej mitoksantron lub cyklofosfamid w ciągu 1 roku przed randomizacją, oraz chorych leczonych wcześniej cyklosporyną, azatiopryną, metotreksatem, natalizuma-	18-55 lat Stosowanie uznanej metody antykoncepcji w przypadku mężczyzn oraz kobiet zdolnych do rozrodu w trakcie badania, oraz do 30 dni po ostatniej dawce leku w	Diagnoza progresywnej postaci choroby Choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnowomórkowego) Ciężka alergia lub reakcja anafilaktyczna lub znana nadwrażliwość na stosowane leki Wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na istotną chorobę, lub stwierdzona istotna

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			randomizacją, oraz stabilizacja choroby po ostatnim rzucie	bem, dożylnymi immunoglobulinami, plazmaferezą lub cytoferezą w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, wcześniejsze leczenia interferonem alfa lub interferonem beta na 3 miesiące przed randomizacją	ramach badania	choroba współtowarzysząca wykluczająca udział w badaniu Zakażenie HIV, HCV, HBV Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych krwi (ALT, AST, GGT powyżej 2×GGN, leukocyty < 3500/mm ³ , eozynofile > 0,7×10 ³ /l lub > 0,7 GI/l)
IFN B1a 30 vs PBO						
<i>BRAVO</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat, lub ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku lub 2 lat oraz 1 zmiana Gd+ w ciągu ostatniego roku	dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejszej terapii natalizumabem, lakwinimodem, kladrybiną, lub jakimkolwiek interferonem beta stosowania eksperymentalnych terapii lub terapii immunosupresyjnych (w tym mitoksantronem) w ciągu poprzednich 6 mies. stosowania octanu glatirameru w ciągu ostatnich 2 miesięcy	18-55 lat	progresywne SM kortykosteroidy w leczeniu rzutów w ciągu ostatnich 30 dni
<i>Kappos 2011</i>	Kryteria McDonald 2001	1-6	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, oraz ≥ 1 z tych rzutów w ciągu ostatniego roku ≥ 6 zmian T2-zależnych/skan MRI lub 2 rzuty w ciągu poprzedniego roku	dozwolone, z wyjątkiem: rytuksymabu lub leków zmniejszających liczbę limfocytów stosowania leków blokujących krążenie limfocytów w ostatnich 24 tygodniach stosowania beta interferonów, octanu glatirameru, dożylnych immunoglobulin, zabiegu plazmaferezy oraz leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 12 tygodni stosowania ogólnoustrojowych glikokortykoidów w ostatnich 4 tygodniach	18-55 lat	progresywne SM czas trwania choroby > 15 lat u chorych z EDSS ≤ 2 obecność innych schorzeń neurologicznych lub autoimmunologicznych nietolerancja interferonu beta-1a
<i>MSCRG</i>	Kryteria Poser 1983	1-3,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostat-	dozwolone, z wyjątkiem:	18-55 lat	progresywna postać SM

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Czas trwania choroby ≥ 1 roku		nich 3 lat, ≥ 1 rzut/rok w przypadku chorych z czasem trwania choroby < 3 lat brak rzutów w ciągu przynajmniej 2 miesięcy przed badaniem	wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych (np. cyklofosfamidu, azatiopryny) wcześniejszego leczenia interferonem leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 2 miesięcy przed badaniem	możliwość zrozumienia i wypełnienia protokołu badania	współistniejące zakażenie obecność poważnego schorzenia innego niż SM, wymagającego specjalnego leczenia lub upośledzającego czynność narządów wewnętrznych ciąża lub karmienie piersią brak zgody na stosowanie antykoncepcji uznanej przez prowadzących badanie
IFN B1a 30 vs GA						
<i>CombiRx</i>	Kryteria Poser 1983 Kryteria McDonald 2001	0-5,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, przy czym rozpoznanie jednego z rzutów mogło być wykonane w oparciu o wynik MRI według kryteriów McDonald 2001	bd	18-60 lat	ataki padaczki w wywiadzie
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA						
<i>Calabrese 2012</i>	Kryteria McDonald 2001/2005	$\leq 5,0$	bd.	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie immunosupresyjne	18-55 lat	nie przedstawiono
IFN B1a 44 vs GA						
<i>REGARD</i>	Kryteria McDonald 2001	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku stabilna choroba i poprawa kliniczna objawów na 4 tygodnie przed randomizacją	Zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej interferon beta, octan glatirameru lub kladrybinę, a także chorych otrzymujących w trakcie 4 tygodni przed randomizacją leki steroidowe (doustne lub systemowe) lub preparaty ACTH, całkowitą radioterapią tkanek limfatycznych, plazmaferezę w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, dożylną gammaglobulinę w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, terapię cytokinami	18-60 lat	Ciąża lub karmienie piersią Progresywna postać stwardnienia rozsianego

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
lub antycytokinową w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, lub stosujących leki immunosupresyjne w ciągu roku przed randomizacją						
IFN B1b 250 vs GA						
<i>BECOME</i>	Kryteria McDonald 2005 RRMS lub zespół klinicznie izolowany (CIS)	0-5,5	≥ 1 rzut choroby (w ocenie klinicznej lub MRI) w ciągu ostatnich 6 miesięcy	Zabroniono wcześniejszego leczenia (pacjenci określani jako <i>treatment naive</i>): jakiegokolwiek interferony, octan glatirameru, całkowita radiacja tkanek limfatycznych, przeciwciała monoklonalne (anty CD-25, anty CD-52, anty VLA-4, anty CD-20), mitoksantron, cyklofosfamid, kladrybina, azatiopryna, mykofenolat, IVIG, a także cyklosporyna A lub kortykosteroidy w ciągu ostatnich 21 dni	18-55 lat Możliwość wyrażenia zgody na udział w badaniu w języku angielskim Zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez kobiety zdolne do zajścia w ciążę Odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek oraz wątroby	Rzut choroby w okresie pomiędzy skryningiem a badaniem Schorzenia w wywiadzie mogące wpływać na czynność centralnego układu nerwowego lub wyniki obrazowania MRI Przeciwwskazania do wykonania badania MRI Uczulenie lub nadwrażliwość na preparaty gadolinu (kontrast), albuminy, interferony, octan glatirameru oraz mannitol Istotna klinicznie, lub niekontrolowana choroba serca Klinicznie istotne, nieustabilizowane schorzenia dodatkowe Brak tolerancji lub przeciwwskazania do stosowania acetaminofenu, ibuprofenu lub leków steroidowych Brak możliwości wypełnienia protokołu badania w opinii badacza Klaustrofobia, niekontrolowane ruchy głowy
<i>BEYOND</i>	Kryteria McDonald 2001	0-5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku	Zabroniono wcześniejszego leczenia (pacjenci określani jako <i>treatment naive</i>)	18-55 lat odpowiednia metoda antykoncepcji w przypadku pacjentek zdolnych do zajścia w ciążę	Objawy wskazujące na inną chorobę niż stwardnienie rozsiane Progresywna postać stwardnienia rozsianego Choroby serca Wcześniejsze leczenie lub uczestniczenie w

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
						badaniu leków stosowanych w stwardnieniu rozsiałym Ciężka depresja lub uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, lub próba samobójcza (lub obecne myśli samobójcze) w wywiadzie Ostre lub przewlekłe schorzenia wątroby, nerek, lub szpiku kostnego Gammaglobulinopatia monoklonalna Niekontrolowana padaczka Nietolerancja, przeciwskazania lub alergia na produkty stosowane w ramach badania Brak możliwości przeprowadzenia badania MRI Brak możliwości samodzielnej administracji leku
IFN B1a 44 vs PBO						
<i>IMPROVE</i>	Kryteria McDonald 2001	≤ 5,5	≥ 1 rzut choroby (clinical event) oraz ≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie MRI w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją	bd.	18-60 lat	nie przedstawiono
<i>PRISMS</i>	Kryteria Poser 1983 Czas trwania choroby ≥1 roku	0-5,0	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowe interferonami radioterapii węzłów chłonnych, leczenia cyklofosfamidem, lub innymi lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy	nie przedstawiono	nie przedstawiono

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsiałego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
IFN B1b 250 vs PBO						
<i>IFNB MS</i>	Kryteria Poser 1983 Czas trwania choroby ≥1 roku	≤ 5,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat stabilna choroba na 30 dni przed badaniem	Dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejszego leczenia prednizonem lub ACTH w okresie 30 dni przed badaniem wcześniejszego leczenia azatiopryny lub cyklofosfamidem	18-50 lat	nie przedstawiono
<i>Knobler 1993</i>	Kryteria Poser 1983 Czas trwania choroby ≥1 roku, ≤ 15 lat	0-5,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	bd.	18-50 lat Stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji Kliniczna remisja choroby w momencie włączenia do badania	nie przedstawiono
<i>Wroe 2005</i>	Kryteria Poser 1983 Czas trwania choroby ≥1 roku	0-5,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat brak rzutów w ciągu 30 dni przed badaniem	Dozwolone, z wyjątkiem: radioterapii węzłów chłonnych przeciwciał anti-T (w tym pochodzenia mysiego) interferonów lub innych rekombinowanych cytokin w jakimkolwiek czasie przed badaniem terapii immunosupresyjnej w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy kortykosteroidów lub ACTH w ciągu miesiąca od rozpoczęcia badania	18-55 lat negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji	upośledzające schorzenie inne niż RRMS niekontrolowana, klinicznie istotna choroba serca lub klinicznie istotne choroby wątroby, nerek lub upośledzenie czynności szpiku kostnego nietolerancja ibuprofenu, paracetamolu, indometacyny lub innych NLPZ nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od narkotyków depresja lub próby samobójcze w wywiadzie
pegIFN B1a 125 vs PBO						
<i>ADVANCE</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, w tym ≥ 1 występujący w ciągu 12	Zabroniono wcześniejszego leczenia interferonem w stwardnieniu rozsianym przez dłużej niż 4 tygodnie, w okresie przynajmniej 6 miesięcy przed	18-65	Progresywna postać stwardnienia rozsianego Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryj-

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			miesiące przed randomizacją	randomizacją		nych
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30						
<i>INCOMIN</i>	Kryteria Poser 1983	1-3,5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat brak rzutów (i leczenia kortykosteroidami) w ciągu 30 dni przed badaniem	Dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowe interferonami beta wcześniejszego leczenia lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (z wyjątkiem kortykosteroidów)	18-50 lat	ciąża lub karmienie piersią brak zgody na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę ciężka depresja lub próby samobójcze w wywiadzie klinicznie istotne schorzenia serca, wątroby, nerek, lub szpiku kostnego
<i>Stępień 2013</i>	kryteria McDonald (nie podano użytej wersji)	≤ 6,5	1-10 rzutów w ciągu 1-5 lat	Brak wcześniejszego leczenia interferonem beta lub innymi lekami immunomodulującymi, ponadto chorzy nie otrzymywali leczenia glikokortykoidami na 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii w ramach badania	bd	Progresywna postać stwardnienia rozsianego lub inne przewlekłe schorzenia (depresja, zaburzenia czynności nerek, wątroby oraz tarczycy) Nieprawidłowe wyniki badania morfologii krwi
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44						
<i>REFORMS</i>	Kryteria Poser 1983 lub kryteria McDonald 2005	bd	bd	Zabronione: wykluczono chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie DMD, w tym leczenie interferonem terapia z udziałem cytokin lub anty-cytokin w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania terapia lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi w ciągu roku przed rozpoczęciem badania stosowanie leków eksperymentalnych lub b obecnie testowanych w ramach innych badań w ciągu	18-60	alternatywna diagnoza RRMS ciąża lub karmienie piersią brak zgody na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
				12 tygodni przed skryningiem stosowanie doustnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub ACTH w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii stosowanie regularnie leków podawanych w iniekcji na tydzień przed badaniem		
CLA vs PBO						
<i>CLARITY</i>	Kryteria McDonald 2001/2005 Zmiany chorobowe widoczne w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas'a	≤ 5,5	≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania	dozwolone, z wyjątkiem: terapii immunosupresyjnej w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania terapii opartej na cytokinach, immunoglobulinach iv, plazmaferezy w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania	≥ 3 mies. okresu wypłukiwania (<i>washout</i>) przed rozpoczęciem badania w przypadku stosowania DMD dla SM	niepowodzenie ≥ 2 DMD z powodu braku skuteczności liczba płytek krwi lub neutrofilii poniżej DGN oraz liczba leukocytów równa połowie DGN w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania zaburzenia, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, w tym choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV rzut choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania
NAT vs PBO						
<i>AFFIRM</i>	Kryteria McDonald 2001 Zmiany w MRI świadczące o SM	0-5,0	≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania	Dozwolone, z wyjątkiem: leczenia cyklofosfamidem lub mitoksantronem w ciągu poprzedniego roku stosowania octanu glatirameru, cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu lub dożylnych immunoglobulin w ciągu poprzednich 6 miesięcy	18-50 lat	progresywne SM rzut choroby w ciągu 50 dni przed planowaną administracją pierwszej dawki leku
<i>Saida 2017</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania	Dozwolone, z wyjątkiem: leczenia natalizumabem lub lekami immunosupresyjnymi, stosowania środków immunomodulacyjnych	18-65 lat Japończycy	diagnoza schorzeń neurologicznych innych niż SM (NMO, NMOSD) zmiany w obrazie T2 rdzenia kręgowego rozciągające się na długość 3 lub więcej kręgów lub pozytywny test na przeciwciała

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
				(interferon beta, octan glatirameru) w okresie dwóch tygodni przed włączeniem do badania i w jego trakcie kortykosteroidów w okresie 30 dni przed włączeniem do badania oraz w jego trakcie, z wyjątkiem krótkotrwałego podania w przypadku rzutu choroby		AQP4
FIN vs PBO						
<i>FREEDOMS</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	Dozwolone, z wyjątkiem: terapii interferonem beta lub octanem glatirameru w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją	18-55 lat	rzut choroby lub konieczność stosowania kortykosteroidów na 30 dni przed randomizacją aktywne zakażenia obrzęk płamki żółtej cukrzyca upośledzona czynność układu immunologicznego (indukowana lekami lub w wyniku choroby) klinicznie istotne schorzenia ogólnoustrojowe
<i>FREEDOMS II</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	Dozwolone, z wyjątkiem: terapii interferonem beta lub octanem glatirameru w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją natalizumabem na 6 miesięcy przed randomizacją	18-55 lat	rzut choroby lub konieczność stosowania kortykosteroidów na 30 dni przed randomizacją aktywne zakażenia obrzęk płamki żółtej cukrzyca upośledzona czynność układu immunologicznego (indukowana lekami lub w wyniku choroby) klinicznie istotne schorzenia ogólnoustrojowe, w tym nowotwory (z wyjątkiem wyle-

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
						czernego raka skóry podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego) i schorzenia kardiologiczne, płucne oraz wątroby
<i>Saida 2012</i>	Kryteria McDonald 2005 RRMS lub SPMS	0-6,0	<p>≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub</p> <p>≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat, lub</p> <p>≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania</p> <p>≥ 1 zmiana w obrazie T2</p>	<p>dozwolone, z wyjątkiem:</p> <p>stosowania kładrybiny w tabletkach, cyklofosfamidu, mitoksantronu lub innych leków immunosupresyjnych lub immunoglobuliny na 6 miesięcy przed randomizacją</p> <p>plazmaferezy lub terapii interferonem beta w trakcie 3 miesięcy przed randomizacją</p>	18-60 lat	<p>zmiany w obrazie t2 rdzenia kręgowego rozciągające się na długość 3 lub więcej kręgów (wykluczenie diagnozy NMO)</p> <p>diagnoza PPSM</p> <p>rzut choroby lub konieczność stosowania kortykosteroidów na 30 dni przed randomizacją</p> <p>aktywne zakażenia</p> <p>obrzęk płamki żółtej</p> <p>cukrzyca</p> <p>upośledzona czynność układu immunologicznego (indukowana lekami lub w wyniku choroby)</p> <p>klinicznie istotne schorzenia ogólnoustrojowe</p> <p>ciąża</p>
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30						
<i>EVIDENCE</i>	Kryteria Poser 1983	0-5,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejsze leczenie interferonem	18-55 lat	nie przedstawiono
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250						
<i>Etemadifar 2006</i>	Kryteria Poser 1983	≤ 5,0	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	bd.	15-50 lat Stosowanie akceptowanej metody antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym	<p>alergia na interferon (lub inny składnik stosowanego preparatu) lub reakcja anafilaktyczna po podaniu interferonu w wywiadzie</p> <p>brak istotnych schorzeń w wywiadzie</p>

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
						niekontrolowane ataki padaczki, myśli samobójcze w wywiadzie, lub epizod ciężkiej depresji na 3 miesiące przed włączeniem do badania ciąża lub karmienie piersią
<i>Mokhber 2014</i>	Kryteria McDonald 2005	bd.	bd.	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie DMD	Nowo diagnozowani chorzy	uzależnienie od substancji depresja
FIN vs IFN B1a 30						
<i>TRANSFORMS</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	dozwolone – zaznaczono że terapia interferonem beta lub octanem glatirameru nie były kryteriami wykluczenia	18-55 lat	rzut choroby lub konieczność stosowania kortykosteroidów na 30 dni przed randomizacją aktywne zakażenia obrzęk płamki żółtej upośledzona czynność układu immunologicznego (indukowana lekami lub w wyniku choroby) istotne schorzenia współtowarzyszące
FIN vs IFN B1b 250						
<i>GOLDEN</i>	Kryteria McDonald 2005	≤ 5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat w przypadku obecności dowodów aktywności choroby w obrazie MRI wykonanym w ciągu ostatnich 6 miesięcy.	dozwolone – wymagano dobrej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem	18-60 lat Upośledzenie poznawcze (≥ 1 wynik testu Rao BRB z wynikiem poniżej 10 percentyla dla normalnej populacji)	hiperaktywna postać MS ostry rzut choroby < 30 dni przed włączeniem do badania diagnoza ciężkiej depresji według kryteriów DSM-IV-TR inna niż SM przewlekła choroba autoimmunologiczna w wywiadzie
ALE vs IFN B1a 44						

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CAMMS223	Kryteria McDonald 2001 Pierwsze objawy choroby nie później niż 36 miesięcy przed rozpoczęciem badania	≤ 3	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 zmiana Gd+ w maksymalnie 4 comiesięcznych badaniach MRI	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie DMD	bd.	klucznie istotna choroba autoimmunizacyjna obecność przeciwciał przeciwko receptorom TSH w osoczu
CARE-MS I	Kryteria McDonald 2005 Czas trwania choroby do 5 lat	≤ 3	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, oraz ≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat Zmiany w obrazie MRI świadczące o SM	zabronione – wykluczano chorych z wcześniejszą terapią w SM (z wyjątkiem kortykosteroidów), z wcześniejszym leczeniem immunosupresyjnym, leczeniem eksperymentalnymi lekami, lub leczonych przeciwciałami monoklonalnymi	18-50 lat	postępujące SM klucznie istotne schorzenia autoimmunologiczne inne niż SM
CARE-MS II	Kryteria McDonald 2005 Czas trwania choroby do 10 lat	≤ 5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, oraz ≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 rzut podczas terapii interferonem beta lub octanem glatirameru po przynajmniej półrocznym leczeniu Zmiany w obrazie MRI świadczące o SM	dozwolone, z wyjątkiem: leczenia środkami cytotoksycznymi lub lekami eksperymentalnymi, leczenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy natalizumabem, metotreksatem, azatiopryną oraz cyklosporyną	18-55 lat	postępujące SM klucznie istotne schorzenia autoimmunologiczne inne niż SM
DMF vs PBO						
DEFINE	Kryteria McDonald 2005	0-5	≥ 1 rzut choroby w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub ≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie MRI wykonanym w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją	Zabronione: Wcześniejsze leczenie preparatem Fumaderm, fumaranem dimetylu, kładrybiną, szczepionki w kierunku limfocytów T lub ich receptorów, całkowita radiacja tkanek limfatycznych Leczenie mitoksantronem lub cyklofosfamidem w	18-55 lat	postępująca postać stwardnienia rozsianego inne schorzenie wykluczające udział w badaniu nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			zaczę	<p>ciągu 12 miesięcy przed randomizacją</p> <p>Leczenie w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją cyklosporyną, azatiopryną, metotreksatem, natalizumabem, mykofenolanem mofetylu, dożylnymi immunoglobulinami, zabieg plazmaferezy, cytoferazy, lub użycie leku będącego w fazie eksperymentalnej</p> <p>Leczenie w trakcie 3 miesięcy przed randomizacją octanem glatirameru (podskórnie lub doustnie), interferonem alfa lub interferonem beta</p> <p>Dozwolone:</p> <p>Wcześniejsze leczenie natalizumabem</p>		nych
TER vs PBO						
<i>O'Connor 2006</i>	Kryteria Poser 1983	≤ 6	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, w tym ≥ 1 występujący w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją	Zabronione: Leczenie interferonem, gamma globuliną, octanem glatirameru, lub innymi niesteroidowymi terapiami immunomodulującymi w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją	18-65 lat Stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji u kobiet i mężczyźni biorących udział w badaniu w jego trakcie, a także do 24 miesięcy po zakończeniu leczenia	Nie przedstawiono
<i>TEMSSO</i>	Kryteria McDonald 2001 Chorzy z rzutowym charakterem choroby, z lub bez progresji	≤ 5,5	<p>≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub</p> <p>≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat</p> <p>brak rzutu choroby w ciągu 60 dni przed randomizacją</p> <p>brak leczenia kortykosteroidami</p>	Zabronione: Wcześniejsze leczenie natalizumabem, teryflunomidem, leflunomidem, wcześniejsze lub trwające leczenie kladrybiną, mitoksantronem, lub innymi lekami immunosupresyjnymi (azatiopryny, cyklofosfamidem, cyklosporyną, metotreksatem, mykofenolatem) wcześniejsze leczenie interferonami lub cytokinami w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją leczenie octanem glatirameru, dożylnymi immu-	18-55 lat Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz na badania w kierunku HIV	<p>Upośledzenie czynności szpiku kostnego lub istotna niedokrwistość, leukopenia lub trombocytopenia (hematokryt < 24%, lub liczba białych krwinek < 4000 komórek/mm³, lub liczba płytek < 150000 komórek/mm³, liczba neutrofilów ≤ 1500 komórek/mm³</p> <p>Wrodzone lub nabyte, ciężkie upośledzenie czynności układu odpornościowego, nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka pod-</p>

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
				<p>noglobulinami lub lekami eksperymentalnymi w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją</p> <p>Fenytoina, warfaryna, tolbutamid, preparaty dziurawca lub cholestyrymina w okresie przynajmniej 4 tygodni przed randomizacją</p> <p>ACTH lub kortykosteroidy systemowe w okresie przynajmniej 4 tygodni przed randomizacją</p>		<p>stawnomórkowego lub kolczystokórkowego, które zostały usunięte chirurgicznie i nie ma dowodów przerzutów), schorzenia limfoproliferacyjne, radioterapia tkanek limfatycznych</p> <p>Gruźlica nieprawidłowo leczona w wywiadzie</p> <p>Zakażenia (ciężkie lub przewlekłe)</p> <p>Ciąża lub karmienie piersią, lub planowana ciąża w czasie trwania badania</p> <p>Przeciwskazania do badania MRI</p> <p>Upośledzenie czynności wątroby, lub przewlekłe podwyższona aktywność ALT, AST, lub stężenie bilirubiny > niż 1,5×GGN</p> <p>Aktywność amylazy lub lipazy > 2×GGN</p> <p>Aktywne zapalenie wątroby, lub zapalenie trzustki lub informacja o przewlekłej chorobie trzustki w wywiadzie</p> <p>Hipoproteinemia (albumina w osoczu < 3,0 g/dl)</p> <p>Umiarkowane lub ciężkie upośledzenie czynności nerek (kreatynina w osoczu > 133 μmol/l lub 1,5 mg/dl)</p> <p>Duże prawdopodobieństwo konieczności zastosowania niedozwolonych leków w trakcie badania</p> <p>Istotne choroby sercowo-naczyniowe, wątroby, neurologiczne, endokrynologiczne, lub inne które mogłyby wpłynąć na możliwość uczestnictwa w badaniu lub na interpretację uzyskanych wyników</p> <p>Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w</p>

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
						wywiadzie Choroby umysłowe lub stan psychiczny ograniczający możliwość zrozumienia natury badania i jego konsekwencji, oraz przesłanki wskazujące na możliwy brak współpracy pacjenta w przestrzeganiu założeń protokołu Osoba biorąca udział w prowadzeniu badania lub jej krewni Nosiciele wirusa HIV
<i>TOWER</i>	Kryteria McDonald 2005 Choroba progresywna lub nie progresywna	≤ 5,5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat, lub ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku brak rzutów w ciągu 30 dni przed badaniem	Zabronione: Wcześniejsze (lub trwające) leczenie cytokinami, interferonem beta, octanem glatirameru w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją Wcześniejsze stosowanie natalizumabu, lub innych leków immunosupresyjnych	18-55 lat	Inne istotne schorzenia kliniczne Ciąża, karmienie piersią, lub planowana ciąża w trakcie badania
TER vs IFN B1a 44						
<i>TENERE</i>	Kryteria McDonald 2005 Choroba progresywna lub nie progresywna	≤ 5,5	brak rzutów w ciągu 30 dni przed badaniem	Zabronione: wcześniejsze leczenie interferonem beta 1a, teryflunomidem, leflunomidem, wcześniejsze lub obecne leczenie natalizumabem, kladrybiną, mitoksantronem lub innymi lekami immunosupresyjnymi stosowanie innych interferonów, octanu glatirameru, dożylnych immunoglobulin, lub terapia cytokinami w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją ACTH lub leki steroidowe w ciągu 2 tygodni przed randomizacją Leki eksperymentalne w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją	18 lat lub więcej	Istotne schorzenia ogólnoustrojowe Ciążą lub karmienie piersią, lub planowana ciąża w trakcie badania Nadwrażliwość na IFN B1a, lub przerwanie wcześniejszego leczenia IFN B1a z powodu AEs, braku tolerancji lub skuteczności Upośledzenie czynności szpiku kostnego lub anemia Ciężkie nabyte upośledzenie układu odpornościowego Nowotwór w wywiadzie (oprócz raka podstawnomórkowego i kolczystokomórkowego skóry, po usunięciu chirurgicznym)

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
						Przewlekłe lub ciężkie zakażenia Upośledzenie czynności wątroby, lub podwyższona aktywność ALT, AST lub stężenie bilirubiny > 1,5 × GGN Brak stosowania odpowiedniej metody antykoncepcyjnej

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

W tabeli poniżej zestawiono wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączanych do porównania pośredniego, które pozwoliły na porównanie populacji tych badań względem wieku, czasu trwania choroby oraz struktury płci, a także względem wyjściowych wyników parametrów przekładających się na ogólną ciężkość choroby – wyniku EDSS czy średniej liczby rzutów w poprzednim roku, czy odsetka chorych z rzutami w poprzednim roku lub w ciągu ostatnich dwóch lat.

Ogółem, oceniane badania uwzględniały dorosłych chorych w zbliżonym wieku (średnie wartości od około 28 lat do około 40 lat), z przewagą kobiet (60-81%). Czas trwania choroby był dość zróżnicowanych wśród analizowanych badań, wynosząc od 1-9 lat w próbach, w których przedstawiono ten parametr. Jak zaznaczono przy opisie kryteriów włączenia chorych do analizowanych badań, większość prób obejmowała zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak również tych otrzymujących wcześniejsze leczenie. W próbach w których podano informacje o udziale chorych wcześniej leczonych obserwowano duże zróżnicowanie tego odsetka – od około 8% w próbie *AFFIRM* do prawie 74% w próbie *FREEDOMS II*. W badaniach *CAMSS223* oraz *CARE-MS I* uwzględniano chorych wcześniej nieleczonych, natomiast w próbie *CARE-MS II* wszyscy chorzy otrzymywali wcześniejsze leczenie.

Jak wspomniano przy okazji opisu kryteriów włączenia, w większości analizowanych prób uwzględniano chorych z wynikiem EDSS nie przekraczającym 6 punktów, z kilkoma wyjątkami gdzie w kryteriach górną dopuszczalną granicą EDSS były 3 punkty. W ocenianych badaniach jednak średnie wartości EDSS były bardzo zbliżone, wynosząc od 2-3 punktów, co wskazywało na pacjentów o umiarkowanym upośledzeniu sprawności, jest więc mało prawdopodobne by uwzględnienie badań, gdzie kryterium włączenia stanowił niższy próg EDSS wpływało istotnie na wyniki przeprowadzanych porównań. W badaniach, w których podano informacje o średniej liczbie rzutów w poprzednim roku również obserwowano zbliżone wartości, od około 1,5 do 2 rzutów – wyjątek stanowiło badanie *Etemadifar 2006*, gdzie w roku poprzedzającym badanie odnotowano średnio 2,2 rzutu.

Tabela 75. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych biorących udział w analizowanych badaniach.

Badanie	N		Średni wiek [lata]		Czas trwania choroby [lata]		Odsetek kobiet		Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)		Chorzy wcześniej leczeni		Wcześniejsze użycie DMD		Rzut w poprzednim roku		Rzut w poprzednich 2 latach		Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)		
GA vs PBO																					
<i>Bornstein 1987</i>	25	25	30	31	4,9	6,1	17 (68,8%)	15 (58,0%)	2,9 (bd)	3,2 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3,8 [^]	3,9 [^]	
<i>Copolymer 1</i>	125	126	34,6	34,3	7,3	6,6	88 (70,4%)	96 (76,2%)	2,8 (1,2)	2,4 (1,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,9 [^]	2,9 [^]	
<i>ECGT</i>	119	120	34,1	34,0	7,9	8,3	92 (77,0%)	87 (72,8%)	2,3 (1,1)	2,4 (1,2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,8 [^]	2,5 [^]	
<i>GALA</i>	943	461	37,4	38,1	bd	bd	641 (68,0%)	313 (67,9%)	2,8 (1,2)	2,7 (1,2)	bd	bd	128 (13,6%)	63 (13,7%)	bd	bd	bd	bd	1,3	1,3	
<i>Boiko 2018</i> (GA generyk vs GA oryginalny vs PBO)	61	61	bd	bd	5,62	5,0	bd	bd	bd	bd	48 (78,69%)	50 (81,97%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,28 (0,49)	1,28 (0,64)	
	28		bd		5,64		Bd		bd		23 (81,14%)		bd		bd		bd		1,21 (0,42)		
<i>GATE</i> (GA generyk vs GA oryginalny vs PBO)	353	537	32,6	33,8	bd	bd	233 (66,0%)	358 (66,7%)	2,6 (1,2)	2,7 (1,2)	297 (84,1%)	295 (82,6%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,9 [^]	1,8 [^]	
	461		32,6		bd		313 (67,9%)		2,7 (1,2)		74 (88,1%)		bd		bd		bd		1,9 [^]		
GA vs DMF vs PBO																					
<i>CONFIRM</i>	350	359	36,7	37,8	4,4	4,9	249 (71,0%)	244 (68,0%)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	139 (39,7%)	148 (41,2%)	103 (29,4%)	101 (28,1%)	bd	bd	bd	bd	1,4	1,3	
		363	36,9		4,8		250 (69,0%)		2,6 (1,2)		147 (40,5%)		111 (30,6%)		bd		bd		1,4		

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o duzej aktywnosci choroby

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Odsetek kobiet	Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)	Chorzy wcześniej leczeni	Wcześniejsze użycie DMD	Rzut w poprzednim roku	Rzut w poprzednich 2 latach	Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)												
IFN B1a 30 vs PBO																						
<i>BRAVO</i>	447 450	bd	bd	bd	bd	307 (68,7%) 321 (71,3%)	2,5 (bd) 2,5 (bd)	bd	bd	42 (9,4) 27 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd		
<i>Kappos 2011</i>	54 54	38,1	38	bd	bd	32 (59,0%) 36 (67,0%)	3,1 (1,5) 3,2 (1,4)	bd	bd	17 (31,5%) 16 (29,6%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
<i>MSCRG</i>	158 143	36,7	36,9	6,6	6,4	119 (75,0%) 103 (72,0%)	2,4 (0,8) 2,3 (0,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
IFN B1a 30 vs GA																						
<i>CombiRx</i>	250 259	37,6%	39,0%	1,4	1,0	173 (69,2%) 185 (71,4%)	2 (1,2) 1,9 (1,2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,7	1,6	
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA																						
<i>Calabrese 2012</i>	46 47	35,9	34,8	5,7	5,3	32 (69,5%) 32 (68,0%)	1,9 (1,0) 1,9 (0,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	48	38,9		5,5		35 (72,9%)	2,1 (1,0)	bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd		
IFN B1a 44 vs GA																						
<i>REGARD</i>	386 378	36,7	36,8	bd	bd	266 (69,0%) 272 (72,0%)	2,4 (1,3) 2,3 (1,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	318 (82,4%) 309 (81,7%)	bd	bd	bd	bd
IFN B1b 250 vs GA																						
<i>BECOME</i>	36 39	36	36	bd	bd	23 (64,0%) 29 (75,0%)	2 (0; 5) ^{^^} 2 (0; 5,5) ^{^^}	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	N		Średni wiek [lata]		Czas trwania choroby [lata]		Odsetek kobiet		Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)		Chorzy wcześniej leczeni		Wcześniejsze użycie DMD		Rzut w poprzednim roku		Rzut w poprzednich 2 latach		Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)	
<i>BEYOND</i>	897	448	35,8	35,2	5,3	5,1	628 (70,0%)	305 (68,0%)	2,4 (bd)	2,3 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	620 (69,1%)	329 (73,4%)	bd	bd
IFN B1a 44 vs PBO																				
<i>IMPROVE</i>	119	120	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<i>PRISMS</i>	184	187	bd	bd	bd	bd	121 (66,0%)	140 (75,0%)	2,5 (1,3)	2,4 (1,2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	184 (100%)	187 (100%)	3^	3^
IFN B1b 250 vs PBO																				
<i>IFNB MS</i>	124	123	35,2	36	4,7	3,9	86 (69,4%)	88 (71,5%)	3 (0,1)	2,8 (0,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3,4^	3,6^
<i>Knobler 1993</i>	6	7	35,4	34,5	4,2	7	2 (33,3%)	5 (71,4%)	2,7 (0)	3,1 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4^	2,3^
<i>Wroe 2005</i>	65	33	35	38	bd	bd	48 (73,9%)	24 (72,7%)	2,92 (bd)	3,09 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,7^	2,5^
pegIFN B1a 125 vs PBO																				
<i>ADVANCE</i>	512	500	36,9	36,3	4,0	3,5	364 (71,0%)	360 (72,0%)	2,5 (1,3)	2,4 (1,2)	89 (17,4%)	86 (17,2%)	39 (7,6%)	35 (7,0%)	bd	bd	bd	bd	1,6	1,6
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30																				
<i>INCOMIN</i>	92	96	34,9	38,8	6,7	5,9	57 (62,0%)	66 (69,0%)	2,0 (0,7)	2,0 (0,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<i>Stępień 2013</i>	18	20	33,5	32,6	1,9	1,6	13 (72,2%)	13 (65,0%)	2,09 (0,97)	2,27 (0,97)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Badanie	N		Średni wiek [lata]		Czas trwania choroby [lata]		Odsetek kobiet		Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)		Chorzy wcześniej leczeni		Wcześniejsze użycie DMD		Rzut w poprzednim roku		Rzut w poprzednich 2 latach		Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)		
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44																					
<i>REFORMS</i>	65	64	40,26	40,78	1,01	1,93	46 (70,8%)	44 (68,8%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,4	1,3
CLA vs PBO																					
<i>CLARITY</i>	433	437	37,9	38,7	bd	bd	298 (68,8%)	288 (65,9%)	2,8 (1,2)	2,9 (1,3)	bd	bd	113 (26,1%)	142 (32,5%)	433 (100%)	437 (100%)	bd	bd	bd	bd	
NAT vs PBO																					
<i>AFFIRM</i>	627	315	35,6	36,7	bd	bd	451 (72,0%)	211 (67,0%)	2,3 (1,2)	2,3 (1,2)	53 (8,5%)	26 (8,3%)	bd	bd	621 (99,0%)	309 (98,1%)	bd	bd	1,5	1,5	
<i>Saida 2017</i>	47	47	37,7	35,1	5,9	5,1	34 (72,0%)	32 (68,0%)	2,5 (1,6)	2,1 (1,5)	117 (29%)	113 (27%)	117 (29%)	113 (27%)	bd	bd	bd	bd	2 (1,2)	1,9 (1)	
FIN vs PBO																					
<i>FREEDOMS</i>	425	418	36,6	37,2	8	8,1	296 (69,6%)	298 (71,3%)	2,3 (1,3)	2,5 (1,3%)	181 (42,6%)	169 (40,4%)	181 (42,6%)	169 (40,4%)	425 (100%)	418 (100%)	109 (25,6%)	117 (28,0)	1,5	1,4	
<i>FREEDOMS II</i>	358	355	40,6	40,1	bd	bd	276 (77,0%)	288 (81,0%)	2,4 (1,3)	2,4 (1,3)	264 (73,7%)	259 (73,0%)	264 (73,7%)	259 (73,0%)	bd	bd	bd	bd	1,4	1,5	
<i>Saida 2012</i>	57	57	35	35	bd	bd	40 (70,2%)	39 (68,4%)	2,3 (1,9)	2,1 (1,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,4	1,7	
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30																					
<i>EVIDENCE</i>	339	338	38,3	37,4	6,5	6,7	254 (74,9%)	252 (74,6%)	2,3 (bd)	2,3 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,6^	2,6^

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Badanie	N		Średni wiek [lata]		Czas trwania choroby [lata]		Odsetek kobiet		Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)		Chorzy wcześniej leczeni		Wcześniejsze użycie DMD		Rzut w poprzednim roku		Rzut w poprzednich 2 latach		Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)		
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250																					
<i>Etemadifar 2006</i>	30	30	27,4	28,1	3,0	2,9	23 (76,7%)	24 (80,0%)	2,1 (1,0)	1,9 (1,1)	bd	bd	bd	bd	30 (100%)	30 (100%)	bd	bd	2,4	2,0	
	30		29,9		3,7		21 (70,0%)		1,9 (0,7)		bd		bd		30 (100%)		bd		2,2		
<i>Mokhber 2014</i>	23	20	27,78	31,11	bd	bd	14 (60,9%)	12 (60,0%)	2,3 (1,5)	1,5 (1,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	22		28,95		bd.		16 (72,7%)		2,1 (1)		bd		bd		bd		bd		bd		
FIN vs IFN B1a 30																					
<i>TRANSFORMS</i>	431	435	36,7	36,0	bd	bd	282 (65,4%)	295 (67,8%)	2,24 (1,33)	2,19 (1,26)	238 (55,2%)	245 (56,3%)	238 (55,2%)	245 (56,3%)	bd	bd	bd	bd	1,5	1,5	
FIN vs IFN B1b 250																					
<i>GOLDEN</i>	80	28	40,23	37,64	4,97	4,71	57 (71,25%)	19 (67,86%)	2,78 (1,34)	2,09 (1,05)	42 (52,5%)	13 (46,4%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,45 (0,79)	1,18 (0,48)	
ALE vs IFN B1a 44																					
<i>CAMMS223</i>	112	111	31,9	32,8	bd	bd	72 (64,3%)	71 (64,0%)	1,9 (0,74)	1,9 (0,83)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	110 (98,2%)	111 (100%)	bd	bd	
<i>CARE-MS I</i>	376	187	33,0	33,2	2,1	2,0	243 (64,6%)	122 (65,2%)	2 (0,81)	2 (0,79)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	370 (98,4%)	183 (97,9%)	376 (100%)	187 (100%)	1,8	1,8	
<i>CARE-MS II</i>	426	202	34,8	35,8	bd	bd	281 (66,0%)	131 (65,0%)	2,7 (1,26)	2,7 (1,21)	426 (100%)	202 (100%)	426 (100%)	202 (100%)	420 (98,6%)	197 (97,5%)	bd	bd	1,7	1,5	

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Odsetek kobiet	Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)		Chorzy wcześniej leczeni		Wcześniejsze użycie DMD		Rzut w poprzednim roku		Rzut w poprzednich 2 latach		Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)					
DMF vs PBO																				
<i>DEFINE</i>	410	408	38,1	38,5	5,6	5,8	295 (72,0%)	306 (75,0%)	2,4 (1,3)	2,5 (1,2)	223 (54,4%)	227 (55,6%)	162 (39,5%)	172 (42,2%)	bd	bd	bd	bd	1,3	1,3
TER vs PBO																				
<i>O'Connor 2006</i>	57	61	40,1	39,2	8,5	8,6	45 (79,0%)	41 (67,2%)	2 (0; 6,5) ^{^^}	2,5 (0; 6) ^{^^}	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<i>TEMSO</i>	359	363	37,8	38,4	8,7	8,6	255 (71,0%)	275 (75,8%)	2,7 (1,2)	2,7 (1,3)	bd	bd	102 (28,4%)	90 (24,8%)	26 (7,2%)	30 (8,3%)	333 (92,8%)	333 (91,7%)	1,3	1,4
<i>TOWER</i>	372	389	38,2	38,1	5,3	4,9	257 (69,0%)	272 (70,0%)	2,7 (1,4)	2,7 (1,4)	bd	bd	126 (33,9%)	135 (34,7%)	366 (98,4%)	379 (97,4%)	389 (100%)	408 (100%)	1,4	1,4
TER vs IFN B1a 44																				
<i>TENERE</i>	111	104	36,8	37,0	3,68	3,82	78 (70,3%)	71 (68,3%)	2,3 (1,4)	2 (1,2)	bd	bd	13 (11,7%)	25 (24,0%)	98 (88,3%)	82 (78,8%)	102 (91,9%)	87 (83,7%)	1,4	1,2

[^] średnia liczba rzutów w poprzednich 2 latach;

^{^^} mediana (zakres).

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

7.6 Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Do analizy włączono tylko leki podawane w dawkach i schematach podawania zalecanych w Charakterystykach Programów Lekowych dla każdego z nich (zgodnie również z obowiązującymi programami lekowymi, dla leków stosowanych w terapii SM). Dlatego w obrębie poszczególnych porównań nie ma różnic w samej interwencji. Różnice mogą być natomiast obecne w czasie leczenia oraz w leczeniu dodatkowym podawanym pacjentom.

Interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim były:

- Kladrybina [CLA] w skumulowanej w okresie 2 lat dawce 3,5 mg/kg masy ciała, doustnie (produkt MAVENCLAD®) – 1 badanie CLARITY;
- Alemtuzumab [ALE] w dawce 12 mg, podawany dożylnie w dwóch kilkudniowych cyklach w 1 i 2 roku – 3 badania: CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II;
- Fingolimod [FIN] w dawce 0,5 mg doustnie, podawany codziennie – 5 badań: FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012, TRANSFORMS, GOLDEN;
- Natalizumab [NAT] w dawce 300 mg iv. co 4 tyg. – 2 badania: AFFIRM, Saida 2017;
- Fumaran dimetylu [DMF] w dawce 240 mg 2× dziennie doustnie – 2 badania: CONFIRM, DEFINE;
- Teryflunomid [TER] w dawce 14 mg/dzień, tabletki doustne – 3 badania: O'Connor 2006, TEMSO, TOWER, TENERE;
- Octan glatirameru [GA] w dawce 20 lub 40 mg/dzień, podawany we wstrzyknięciu podskórnym – 12 badań: Bornstein 1987, Copolymer 1, ECGT, GALA, Boiko 2018, GATE, CONFIRM, CombiRx, Calabrese 2012, REGARD, BECOME, BEYOND;
- Placebo [PBO] – 26 badań: BRAVO, Kappos 2011, MSCRG, IMPROVE, PRISMS, CLARITY, AFFIRM, Saida 2017, FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2017, IFNB MS, Knobler 1993, Wroe 2005, Bornstein 1987, Copolymer 1, ECGT, GALA, Boiko 2018, GATE, CONFIRM, ADVANCE, DEFINE, O'Connor 2006, TEMSO, TOWER;
- Interferon beta 1a 44 µg, podskórnym 3 razy w tygodniu [IFN B1a 44] – 9 badań: IMPROVE, PRISMS, EVIDENCE, Etamadifar 2006, Mokhber 214, CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II, REFORMS; TENERE;

- Interferon beta 1a 30 µg, domięśniowo raz w tygodniu [**IFN B1a 30**] – 9 badań: *BRAVO, Kappos 2011, MSCRG, EVIDENCE, Etemadifar 2006, Mokhber 214, TRANSFORMS, INCOMIN, Stępień 2013*;
- Interferon beta 1b 250 µg, podskórnice co drugi dzień [**IFN B1b 250**] – 8 badań: *Etemadifar 2006, Mokhber 214, IFNB MS, Knobler 1993, Wroe 2005, INCOMIN, Stępień 2013, REFORMS*.
- Pegylowany interferon beta 1a 125 µg co 2 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym [**pegIFN B1a 250**] – 1 badanie: *ADVANCE*.

W poniższej tabeli scharakteryzowano interwencje wykorzystane w niniejszym raporcie pod kątem dawki, drogi i częstości podania, leczenia towarzyszącego i zabronionego w czasie trwania terapii oraz leczenia stosowanego w przypadku wystąpienia rzutów.

Tabela 76. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
GA vs PBO			
<i>Bornstein 1987</i>	Octan glatirameru (GA, określane jako Cop 1, produkcja Weizmann Institute of Science, Izrael, następnie Bio-Yeda Company), podawane w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne samodzielnie przez pacjenta)	PBO	bd.
<i>Copolymer 1</i>	Octan glatirameru (Copaxone, Teva) podawany w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne samodzielnie przez pacjenta)	PBO	pacjenci mogli kontynuować leczenie stosowane przed badaniem w celu kontrolowania objawów choroby takich jak spazmy, brak kontroli pęcherza, zmęczenie, a także pozostałych objawów ustalony przez neurologa schemat podawania kortykosteroidów był wprowadzony po potwierdzonym rzucie choroby użycie leków immunosupresyjnych, cytotoksycznych, leków eksperymentalnych, aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (przewlekle) było zabronione
<i>ECGT</i>	Octan glatirameru (Copaxone, Teva) podawany w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)	PBO	bd.
<i>GALA</i>	Octan glatirameru (Copaxone, Teva) podawany w dawce 40 mg 3 razy w tygodniu (wstrzyknięcie podskórne)	PBO	leczenie rzutów choroby prowadzono według schematu ustalonego przez neurologa, zgodnego z protokołem, uwzględniającego podanie metylprednizolonu 1 g/dzień przez 5 dni
<i>Boiko 2018</i>	Octan glatirameru (generyk BCD-063, Biocad oraz oryginalna formuła Copaxone, Teva) podawany w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne) Obie formułacje leku traktowano jako równoważne i w obliczeniach łączono wyniki tych grup	PBO	bd.
<i>GATE</i>	Octan glatirameru (generyk, Synthron BV oraz oryginalna formuła Copaxone, Teva) podawany w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne) Obie formułacje leku traktowano jako równoważ-	PBO	bd.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
ne i w obliczeniach łączono wyniki tych grup			
GA vs DMF vs PBO			
<i>CONFIRM</i>	<p>Octan glatirameru (Copaxone, Teva) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)</p> <p>Fumaran dimetylu (DMF) w dawce 240 mg 2x dziennie doustnie</p> <p>Dodatkowo, w badaniu obecne było również ramię DMF podawanego 3x dziennie w dawce 240 mg, co jest niezgodne z obecnymi zaleceniami, przez co ramię nie było uwzględniane w analizie</p>	PBO dopasowane do DMF	<p>W przypadku wystąpienia rzutu choroby prowadzono leczenie metyloprednizolonem w dawce 1000 mg/dzień (dożylnie) przez 3 lub 5 dni</p> <p>dozwolono stosowanie steroidów nie podawanych systemowo (miejscowe, wziewne)</p>
IFN B1a 30 vs PBO			
<i>BRAVO</i>	IFN B1a (<i>Avonex</i>) 30 µg im. QW przez 2 lata	PBO	bd.
<i>Kappos 2011</i>	IFN β1-a (<i>Avonex</i>) 30 µg im. QW. przez 2 lata	PBO	<p><u>W gr. PBO</u> metyloprednizolon 100 mg iv. 30 min przed infuzją;</p> <p><u>W gr. IFN β 1a</u> metyloprednizolon 100 mg iv. w 1 i 15 dniu leczenia, dopasowane do pozostałych grup;</p> <p>Zalecano stosowanie leku przeciwbólowego i przeciwgorączkowego oraz przeciwhistaminowego w grupach z infuzją leku</p>
<i>MSCRG</i>	IFN B1a (<i>Avonex</i>) 30 µg im. QW przez 2 lata	PBO	<p>Paracetamol 650 mg po. co 6 h bezpośrednio przed i do 24 h po każdej iniekcji;</p> <p>W przypadku wystąpienia rzutu: ACTH im., w żelu, 80 jednostek QD przez 10 dni lub metyloprednizolon 1000 mg iv. przez 4-5 dni, a następnie przez krótki okres prednizon po. w schemacie stopniowego zmniejszania dawki;</p> <p>Dodatkowo z ocenianym leczeniem stosowano antycholinergiki, leki antydepresyjne, leki przeciwspastyczne, fizjoterapię, konsultacje psychologiczne</p>

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
IFN B1a 30 vs GA			
<i>CombiRx</i>	IFN B1a (<i>Avonex</i>) 30 µg im. QW + PBO W badaniu obecna była również grupa chorych otrzymujących IFN B1a w skojarzeniu z GA – nie stanowiła ona komparatora w niniejszej analizie i nie została opisana	Octan glatirameru (<i>Copaxone</i> , <i>Teva</i>) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne) + PBO	bd
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA			
<i>Calabrese 2012</i>	IFN B1a 44 µg sc. TIW przez 104 tyg.	IFN B1a (<i>Avonex</i>) 30 µg im. QW przez 104 tyg. Octan glatirameru podawany w dawce 20 mg dziennie s.c.	bd.
IFN B1a 44 vs GA			
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 (<i>Rebif</i> , <i>Merck Serono</i>) µg sc. TIW przez 104 tyg.	Octan glatirameru (<i>Copaxone</i> , <i>Teva</i>) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)	bd.
IFN B1b 250 vs GA			
<i>BECOME</i>	IFN B1b (<i>Betaseron</i> , <i>Bayer</i>) 250 µg sc. co drugi dzień	Octan glatirameru (<i>Copaxone</i> , <i>Teva</i>) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)	bd
<i>BEYOND</i>	IFN B1b (<i>Betaseron</i> , <i>Bayer</i>) 250 µg sc. co drugi dzień	Octan glatirameru (<i>Copaxone</i> , <i>Teva</i>) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)	Ibuprofen oraz acetaminofen podawane przez co najmniej 3 miesiące wraz z interferonem beta-1b, w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych leku
IFN B1a 44 vs PBO			
<i>IMPROVE</i>	IFN B1a (<i>Rebif</i>) 44 µg sc., TIW tyg. przez 40 tyg. (0,8 roku)	PBO	Standardowa dawka ibuprofenu lub acetaminofenu każdorazowo przed iniekcją IFN w ramach profilaktyki przeciwko objawom grypy przez pierwsze 16 tyg., potem wg

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe uznania lekarza
<i>PRISMS</i>	IFN B1a (<i>Rebif</i>) 44 µg sc., TIW przez 2 lata	PBO	Metylprednizolon 1 g iv. przez 3 kolejne dni w leczeniu rzutów; paracetamol przepisywano profilaktycznie przeciwko objawom związanym z gripą
IFN B1b 250 vs PBO			
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b (<i>Betaseron</i>) 250 µg sc. co drugi dzień przez 104 tygodnie	PBO	bd.
<i>Knobler 1993</i>	IFN B1b (<i>Betaseron</i>) 250 µg sc. co drugi dzień przez 24 tygodnie	PBO	bd.
<i>Wroe 2005</i>	IFN B1b (<i>Betaseron</i>) 250 µg sc. co drugi dzień (dwie grupy: wolnego zwiększania dawki [4 kroki] lub szybkiego zwiększania [2 kroki]) przez 13 tyg.	PBO	bd.
pegIFN B1a 125 vs PBO			
<i>ADVANCE</i>	Pegylowany interferon beta-1a (pegIFN B1a) w dawce 125 µg co 2 tygodnie, we wstrzyknięciu podskórnym W badaniu obecne było jeszcze drugie ramię z pegIFN B1a podawanym co 4 tygodnie, które nie zostało opisane z uwagi na niezgodność z obecnie zalecanym schematem leczenia	PBO	bd.
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30			
<i>INCOMIN</i>	IFN B1b 250 µg sc. co drugi dzień przez 24 tygodnie	IFN β1-a 30 µg im. QW przez 24 tygodnie	Paracetamol 4x500 mg/dzień jako profilaktyka gorączki i objawów grypy Metylprednizolon (1 g/dzień przez 5-10 dni) dożylnie w trakcie trwania rzutu (EDSS ≥ 3)
<i>Stępień 2013</i>	IFN B1b 250 µg sc. co drugi dzień (<i>Betaferon</i>) przez 3 lata	IFN β1-a 30 µg im. QW (<i>Avonex</i>) przez 3 lata	Metylprednizolon (1 g/dzień przez 3-5 dni) dożylnie w leczeniu rzutu choroby

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44			
<i>REFORMS</i>	IFN B1b 250 µg sc. (automatyczny dozownik Betaject) co drugi dzień przez 12 tyg.	IFN B1a 44 µg sc. (automatyczny dozownik Rebiject II) co drugi dzień przez 12 tyg.	Acetaminofen podawany doraźnie w dawkowaniu ustalonym przez lekarza, profilaktycznie, a w przypadku braku jego skuteczności lub braku możliwości zastosowania – niesteroidowe leki przeciwzapalne według decyzji lekarza
CLA vs PBO			
<i>CLARITY</i>	CLA (<i>MAVENCLAD</i> ®) 3,5 mg/kg mc. po. QW w 1, 5, 48 i 52 tyg.	PBO	Terapia ratunkowa po upływie 24 tyg. leczenia w przypadku wyst. ≥ 1 rzutu lub stałej progresji EDSS: IFN B1a sc. 44 µg, 3 × tyg.; Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji
NAT vs PBO			
<i>AFFIRM</i>	NAT (<i>Tysabri</i>) 300 mg iv. co 4 tyg. przez do 116 tyg. (do 2,3 lat)	PBO	Wg zaleceń lekarza metyloprednizolon 1000 mg QD iv. przez 3 lub 5 dni w leczeniu rzutów; Możliwość otrzymania dodatkowego, dostępnego leczenia SM w przypadku 12 tyg. progresji niepełnosprawności
<i>Saida 2017</i>	NAT (<i>Tysabri</i>) 300 mg iv. co 4 tyg. przez 24 tyg. (ok. 0,5 roku) (faza B badania)	PBO	Zabronione stosowanie leków immunomodulacyjnych (np. IFN β lub GA) oraz glikokortykosteroidów (stosowanie kortykosteroidów dopuszczalne przez krótki okres w celu leczenia rzutów)
FIN vs PBO			
<i>FREEDOMS</i>	FIN (<i>Gilenya</i>) 0,5 mg po. QD przez 2 lata	PBO	Metyloprednizolon w dawce do 1000 mg QD przez 3 do 5 dni bez stopniowego zmniejszania dawki w leczeniu rzutów
<i>FREEDOMS II</i>	FIN (<i>Gilenya</i>) 0,5 mg po. QD przez 2 lata	PBO	bd.
<i>Saida 2012</i>	FIN (<i>Gilenya</i>) 0,5 mg po. QD przez 0,5 roku	PBO	Metyloprednizolon w dawce do 1000 mg QD przez 3 do 5 dni bez stopniowego zmniejszania dawki w leczeniu rzutów

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30			
<i>EVIDENCE</i>	IFN B1a (<i>Rebif</i>) 44 µg sc. TIW przez (mediana) 62 tygodnie (1,2 lat)	IFN B1a (<i>Avonex</i>) 30 µg im. QW przez (mediana) 62 tygodnie (1,2 lat)	Kortykosteroidy (metylprednizolon) iv. 1,0 g QD przez 3 dni dozwolone w leczeniu rzutów
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250			
<i>Etemadifar 2006</i>	IFN B1a (<i>Rebif</i>) 44 µg sc. TIW przez 2 lata IFN B1a (<i>Avonex</i>) 30 µg im. QW przez 2 lata IFN B1b (<i>Betaferon</i>) 250 µg sc. co drugi dzień przez 2 lata		Konieczność stosowania klinicznie akceptowanych metod antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym
<i>Mokhber 2014</i>	IFN B1a (<i>Rebif</i>) 44 µg sc. TIW przez 1 rok IFN B1a (<i>Avonex</i>) 30 µg im. QW przez 1 rok IFN B1b (<i>Betaferon</i>) 250 µg sc. co drugi dzień przez 1 rok		bd.
FIN vs IFN B1a 30			
<i>TRANSFORMS</i>	FIN (<i>Gilenya</i>) 0,5 mg po. QD przez 1 rok	IFN B1a (<i>Avonex</i>) 30 µg im. QW przez 12 mies.	Metylprednizolon iv. w dawce do 1000 mg QD przez 3 do 5 dni bez stopniowego zmniejszania dawki w leczeniu rzutów
FIN vs IFN B1b 250			
<i>GOLDEN</i>	FIN 0,5 mg po. QD przez 72 tyg.	IFN B1b 250 µg sc. co drugi dzień przez 72 tygodnie	bd.
ALE vs IFN B1a 44			
<i>CAMMS223</i>	ALE (<i>Campath</i>) 12 mg iv. QD przez kolejne 5 dni w 0 mies. i QD przez kolejne 3 dni w 12 mies. oraz wg uznania lekarza w 24 mies. jeśli liczba limfocytów Th $\geq 100 \times 10^6$ liczba komórek/litr	IFN B1a (<i>Rebif</i>) 44 µg sc. TIW przez 3 lata	<u>W gr. ALE i IFN B1a</u> : metyloprednizolon 1 g iv. QD przez kolejne 3 dni w 0, 12 i 24 mies. równoległe z ALE oraz dozwolone stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych wg uznania lekarza
<i>CARE-MS I</i>	ALE (<i>Campath</i>) 12 mg iv. QD przez kolejne 5 dni w 0 mies. i QD przez kolejne 3 dni w 12 mies.	IFN B1a (<i>Rebif</i>) 44 µg sc. TIW przez 2 lata	<u>W gr. ALE</u> : acyklowir 200 mg (nie wskazano drogi podania) BID w czasie infuzji ALE i przez następujące po infuzji 28 dni – profilaktycznie przeciwko zakażeniu wirusem

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
			opryszczki; <u>W gr. ALE i IFN B1a</u> : metyloprednizolon 1 g iv. QD przez kolejne 3 dni w 0 mies. i przez kolejne 3 dni w 12 mies. oraz dozwolone stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych wg uznania lekarza
CARE-MS II	ALE (<i>Campath</i>) 12 mg iv. QD przez pierwsze 5 dni w 0 mies. i QD przez 3 dni w 12 mies.	IFN B1a (<i>Rebif</i>) 44 µg sc. TIW przez 2 lata	<u>W gr. ALE</u> : acyklowir 200 mg (nie wskazano drogi podania) BID w czasie infuzji ALE i przez następujące po infuzji 28 dni – profilaktycznie przeciwko zakażeniu wirusem opryszczki pospolitej; <u>W gr. ALE i IFN B1a</u> : metyloprednizolon 1 g iv. QD przez kolejne 3 dni w 0 mies. i przez kolejne 3 dni w 12 mies. oraz dozwolone stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych wg uznania lekarza
DMF vs PBO			
DEFINE	Fumaran dimetylu (DMF) w dawce 240 mg 2× dziennie doustnie W badaniu obecne było jeszcze jedno ramię z DMF, podawane 3× dziennie doustnie w dawce 240 mg	PBO	Dozwolono stosowanie leczenia dodatkowego, z <u>wyjątkiem</u> : Innych terapii stosowanych w leczeniu SM, takich jak terapie immunosupresyjne lub immunomodulujące, w tym: interferon beta, interferon alfa, octan glatirameru, natalizumab, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryny, 4-aminopirydyna, z wyjątkiem stosowania w leczeniu rzutu choroby Terapii eksperymentalnych, w tym terapii objawowych w SM oraz terapii eksperymentalnych we wskazaniu innym niż SM Systemowych terapii steroidowych, w tym doustnych kortykosteroidów (np. prednizon) lub okresowo podawanych (np. co miesiąc) IVMP (dożylny metyloprednizolon), z wyjątkiem dozwolonych w protokole terapii rzutów choroby; dozwolono leki steroidowe inne niż systemowe (np. miejscowe, wziewne) Całkowitej radioterapii tkanki limfoidalnej, kładrybiny, szczepionek przeciw komórkom T lub ich receptorom, terapii przeciwciałami monoklonalnymi, mitoksantronem, cyklosporyną, dożylnymi immunoglobulinami, a także plazmaferezy oraz cytoferezy Leczenie objawowe (np. spazmów, depresji, zmęczenia) nie było zabronione, ale zaznaczono że powinno być zoptymalizowane możliwie najwcześniej w przebiegu badani, aby utrzymać stały schemat takiego leczenia w trakcie próby

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
TER vs PBO			
<i>O'Connor 2006</i>	Teryflunomid (TER) w dawce 14 mg/dzień, tabletka doustna W badaniu obecne było dodatkowo ramię TER z dawką 7 mg/dzień – nie zostało opisane z uwagi na niestandardowe dawkowanie	PBO	Nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu W pierwszym tygodniu terapii chorzy otrzymywali podwójną dawkę przydzielonego leku lub placebo (2 tabletki), w celu szybszego uzyskania stabilnego stężenia leku w organizmie
<i>TEMISO</i>	Teryflunomid (TER) w dawce 14 mg/dzień, tabletka doustna W badaniu obecne było dodatkowo ramię TER z dawką 7 mg/dzień – nie zostało opisane z uwagi na niestandardowe dawkowanie	PBO	W badaniu dozwolono leczenie dodatkowe, określono również standardową terapię stosowaną w przypadku wystąpienia rzutu choroby: metylprednizolon w dawce 1 g dożylnie przez 3-5 dni
<i>TOWER</i>	Teryflunomid (TER, Genzyme) w dawce 14 mg/dzień, tabletka doustna W badaniu obecne było dodatkowo ramię TER z dawką 7 mg/dzień – nie zostało opisane z uwagi na niestandardowe dawkowanie	PBO	Bd
TER vs IFN B1a 44			
<i>TENERE</i>	Teryflunomid (TER) w dawce 14 mg/dzień, tabletka doustna	IFN B1a (<i>Rebif</i>) 44 µg sc. TIW	Bd

Kladrybina, fingolimod, teryflunomid oraz octan dimetylu podawane były doustnie (po.) w postaci tabletek. Pozostałe interwencje aplikowano w iniekcji domięśniowej (im.): IFN B1a 30 µg lub podskórnej (sc.): octan glatirameru, IFN B1a 44 µg, IFN B1b 250 µg, albo w postaci wlewu dożylnego (iv.): natalizumab i alemtuzumab. Ze sposobu podawania poszczególnych leków potencjalnie mogą wynikać różnice w obserwowanych zdarzeniach niepożądanych. W badaniach, w których leki administrowane są w postaci iniekcji występują AEs związane z miejscem wkłucia (ból, zaczerwienienie, obrzęk itp.), które nie będą raportowane dla leków doustnych.

W celu zredukowania częstości występowania AEs związanych z dożylną infuzją leku, wszyscy pacjenci z grupy ALE przyjmowali podskórnie metyloprednizolon w dawce 1 g przez 3 kolejne dni w zerowym i dwunastym miesiącu terapii (równoległe z alemtuzumabem). Jako dozwolone wskazano stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych. Autorzy badań, w których stosowano natalizumab iv., nie podali informacji o podawaniu dodatkowych leków mającym na celu niwelowanie AEs związanych z dożylną drogą podania leku.

Interferon beta mógł być podawany samodzielnie przez pacjentów, jako podskórna lub domięśniowa iniekcja. Wyjątkiem było badanie *MSCRG*, w którym w celu zapewnienia odpowiedniego przestrzegania schematu leczenia, IFN B1a 30 µg im. podawały pielęgniarki w ośrodkach badawczych lub wyznaczeni do tego celu lokalni lekarze lub pielęgniarki, w sytuacji kiedy chory mieszkał za daleko od ośrodka badawczego, aby uczestniczyć w cotygodniowej wizycie.

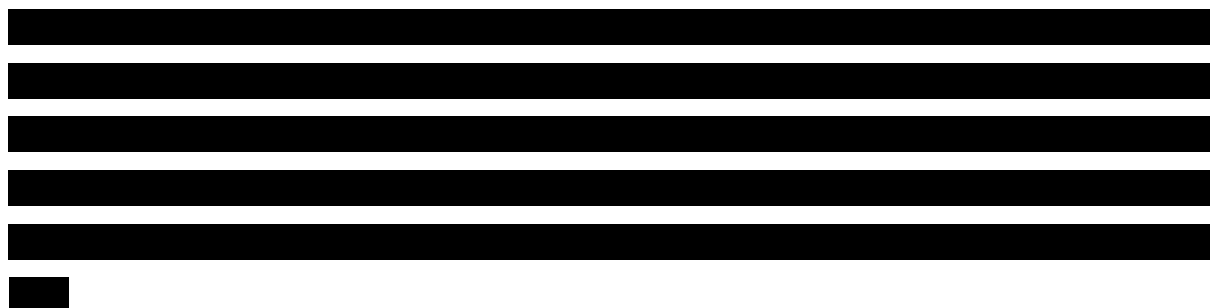
Badania różniły się okresem obserwacji, który wynosił od 12-13 tygodni (*REFORMS*, *Wroe 2005*) do ponad 3 lat (najczęściej około 2 lat). Okres obserwacji w badaniu *CLARITY* wynosił 96 tygodni (1,85 lat), ale w analizie przyjęto zaokrąglenie do 2 lat. W badaniu *EVIDENCE* podano informację o medianie czasu obserwacji, która wyniosła 62 tygodnie (około 1,2 lat). Badania różniły się również częstotliwością podawania poszczególnych leków, co wynikało z zalecanych schematów ich stosowania. Kladrybinę w tabletkach, w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg mc., podawano raz dziennie w dwóch cyklach przez okres 2 lat. W pierwszym i piątym tygodniu pacjenci przyjmowali pojedynczą dobową dawkę przez 8-10 dni, analogicznie w 48 i 52 tygodniu. W czasie dwuletniego okresu obserwacji lek podawano więc tylko w niektóre dni – w sumie maksymalnie przez 20 dni. Podobny schemat terapii, krótki cykl w pierwszym i drugim roku leczenia, stosowano w przypadku alemtuzumabu. Podawano 2 cykle alemtuzumabu, 5 dni w pierwszym miesiącu pierwszego roku i 3 dni w kolejnym roku. Natomiast fingolimod podawano codziennie (QD) przez cały okres badania (pół roku do 2 lat, w zależności od badania), a infuzje natalizumabu wykonywano co 4 tygodnie przez całe badanie. Interferon beta-1a w dawce 44

µg podawany był trzy razy w tygodniu przez cały okres leczenia (w badaniach w których był obecny). Z kolei interferon beta-1a 30 µg administrowano raz w tygodniu.

W badaniach w czasie wystąpienia rzutu wprowadzano różne leki dodatkowe, celem złagodzenia objawów. Metyloprednizolon w dawce do 1000 mg przez 3-5 dni podawano w badaniach *PRISMS*, *EVIDENCE*, *MSCRG*, *EVIDENCE*, *TRANSFORMS*, *AFFIRM*, *FREEDOMS*, i *Saida 2012*, a także w próbie *INCOMIN* (przez 5-10 dni). W badaniu *CLARITY* wprowadzono leczenie ratunkowe podskórnym IFN B1a sc. 44 µg trzy razy w tygodniu u pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia wystąpił ≥ 1 rzut lub nastąpiła stała progresja EDSS. Z kolei w badaniu *Saida 2017* w celu leczenia rzutów przez krótki okres stosowano glikokortykosteroidy. W badaniu *MSCRG*, w przypadku wystąpienia rzutów, zamiennie z metyloprednizolonem stosowano domięśniowo hormon adrenokortykotropowy w postaci żelu, 80 jednostek dziennie przez 10 dni, a następnie w schemacie stopniowego zmniejszania dawki podawano doustnie prednizon. W przypadku wystąpienia progresji niepełnosprawności trwającej ≥ 12 miesięcy w badaniu *AFFIRM* chorzy mieli możliwość otrzymania dodatkowego, dostępnego leczenia stosowanego w terapii stwardnienia rozsianego.

Dodatkowo, w niektórych badaniach wprowadzono profilaktykę przeciwko grypie, pacjentom podawano leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (*Kappos 2011*, *IMPROVE*, *PRISMS*, *CAMMS223*, *CARE-MS I*, *CARE-MS II*, *INCOMIN*, *REFORMS*). Mogło to wpływać na częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych (np. zmniejszać częstość bólów różnego rodzaju, a także gorączki czy objawów grypopodobnych, albo zwiększać częstość zdarzeń związanych z układem pokarmowym, powodując np. wzdęcia, zaparcia, czy biegunki). Generalnie nie da się ocenić wpływu tych dodatkowych leków na uzyskane wyniki bezpieczeństwa.

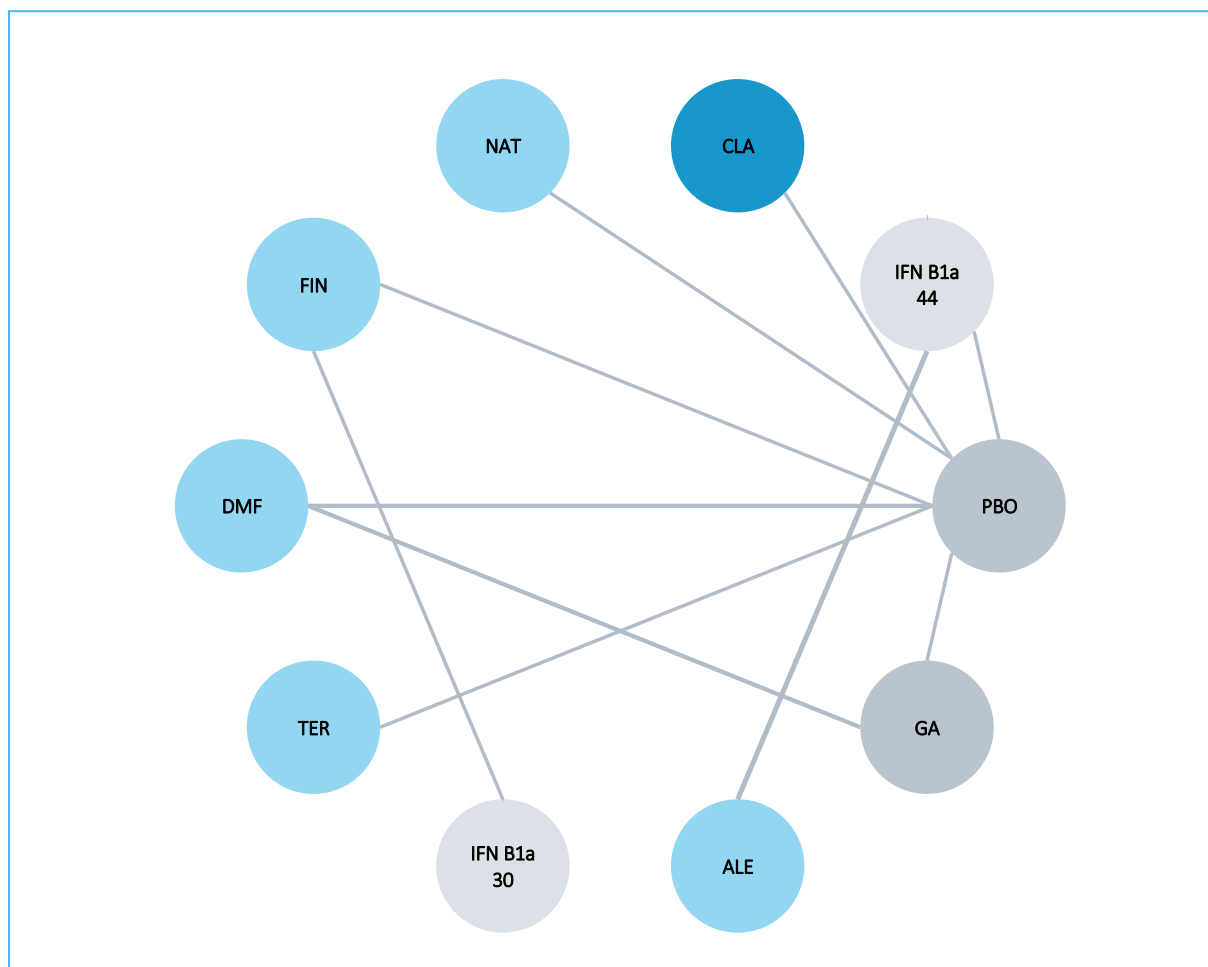
7.7 Wyniki porównania pośredniego – populacja z dużą aktywnością choroby (HDA)



7.7.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

Porównanie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) w podgrupie chorych z HDA dla kładrybiny w tabletkach możliwe było dla 11 badań – zależności między tymi próbami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 6. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); populacja HDA.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (RR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby zdarzeń w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, przy założeniu rozkładu normalnego logarytmu RR i do modelu wprowadzano zlogarytmowaną wartość tego parametru, wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 77. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln RR*	se ln RR [^]
		RR	dolny	górnny		
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	0,72	0,53	0,96	-0,3285041	0,15154775
CLARITY	CLA vs PBO	0,33	0,23	0,48	-1,1086626	0,18768375
AFFIRM	NAT vs PBO	0,31	0,23	0,42	-1,1711830	0,15361900
FREEDOMS	FIN vs PBO	0,37	0,27	0,51	-0,9942523	0,16224501
DEFINE	DMF vs PBO	0,45	0,3	0,67	-0,7985077	0,20497704
TOWER	TER vs PBO	0,55	0,39	0,79	-0,5978370	0,18007632
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	0,52	0,37	0,73	-0,6539265	0,17335562
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	0,26	0,11	0,59	-1,3470736	0,42848802
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	0,53	0,37	0,67	-0,6348783	0,15147592
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	0,51	0,39	0,77	-0,6733446	0,17353476
CONFIRM	DMF vs PBO	0,66	0,42	1,04	-0,4155154	0,23131070
CONFIRM	GA vs PBO	0,80	0,53	1,22	-0,2231436	0,21268991

* logarytm naturalny średniego efektu – ln(RR);

[^] obliczany ze wzoru = (ln DCI – ln GCI)/(2*wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa 0,975);

DCI – dolny przedział ufności;

GCI – górny przedział ufności.

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ARR zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

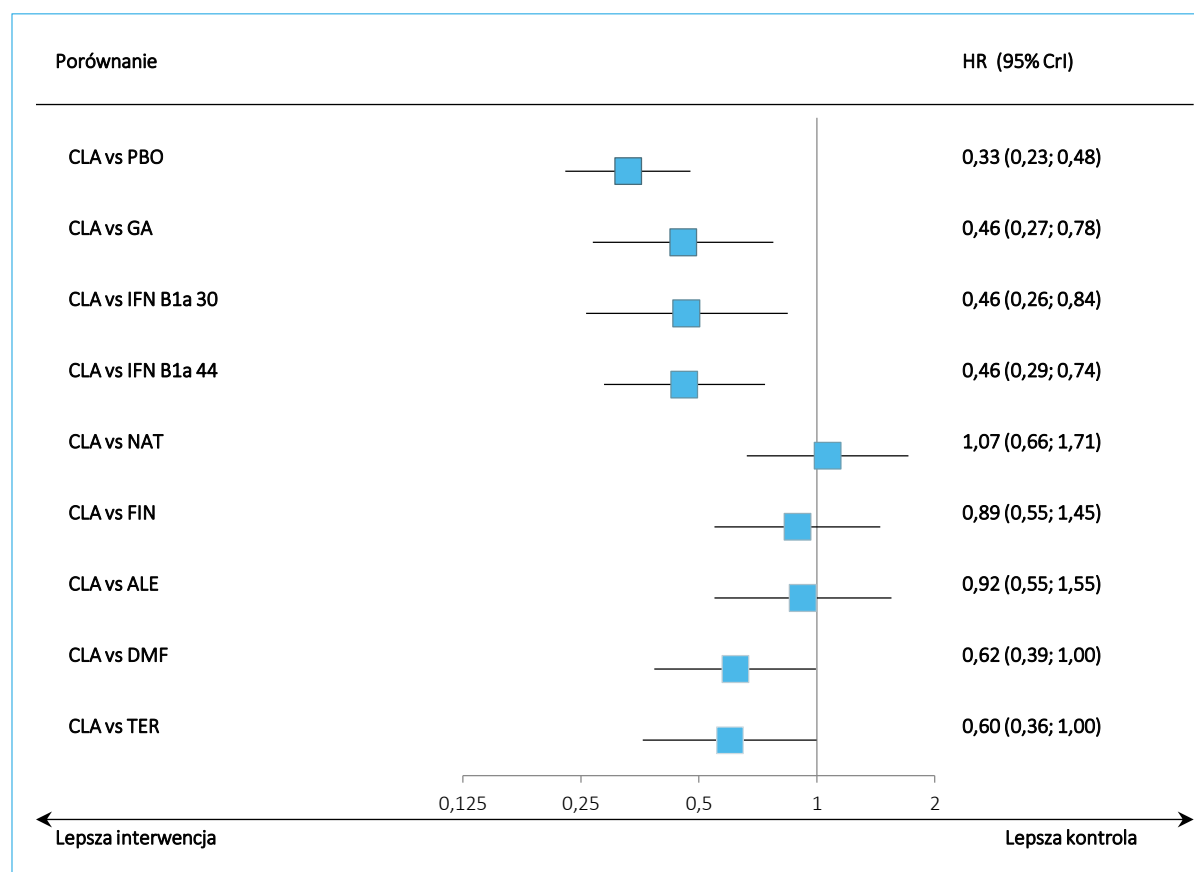
Tabela 78. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 4,174	Model random DIC = 5,316
CLA vs PBO	0,33 (0,23; 0,48)	0,33 (0,09; 1,22)
CLA vs GA	0,46 (0,27; 0,78)	0,45 (0,07; 2,76)
CLA vs IFN B1a 30	0,46 (0,26; 0,84)	0,46 (0,05; 4,34)
CLA vs IFN B1a 44	0,46 (0,29; 0,74)	0,46 (0,07; 2,87)
CLA vs NAT	1,07 (0,66; 1,71)	1,06 (0,17; 6,69)
CLA vs FIN	0,89 (0,55; 1,45)	0,89 (0,14; 5,55)
CLA vs ALE	0,92 (0,55; 1,55)	0,99 (0,14; 8,09)
CLA vs DMF	0,620 (0,385; 0,996)	0,61 (0,12; 3,00)

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 4,174	Model random DIC = 5,316
CLA vs TER	0,601 (0,360; 0,999)	0,60 (0,09; 3,74)

W populacji chorych z HDA porównanie kladrybiny w tabletkach z natalizumabem, fingolimodem oraz alemtuzumabem nie wykazało istotnych statystycznie różnic we wpływie na redukcję rocznego wskaźnika rzutów. Natomiast wobec placebo, kladrybina związana była z istotnie statystycznie większą redukcją ARR, HR = 0,33 (95% CrI: 0,23; 0,48), podobnie jak w porównaniu z GA, IFN B1a 30 oraz INF B1a 44, odpowiednio HR = 0,46 (95% CrI: 0,27; 0,78), HR = 0,46 (95% CrI: 0,26; 0,84) oraz HR = 0,46 (95% CrI: 0,29; 0,74). Natomiast porównanie z fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem również wskazywało na korzyść kladrybiny w tabletkach, przy czym wynik zbliżał się do granicy istotności statystycznej.

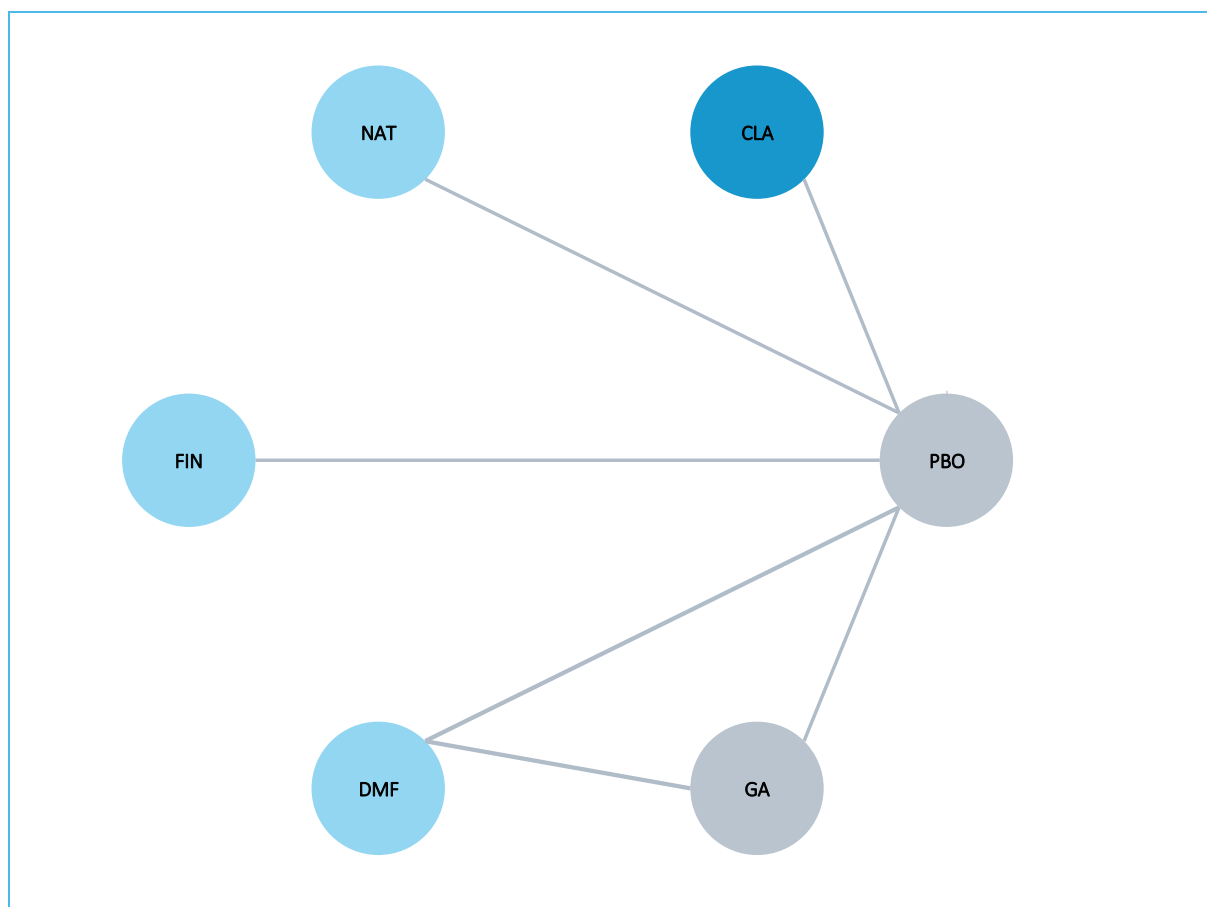
Wykres 7. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.



7.7.2 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji

Ocena 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności według EDSS (3mCDP), po 24 miesiącach obserwacji, dostępna była na podstawie 5 badań: *CLARITY*, *AFFIRM*, *FREEDOMS* oraz *DEFINE* i *CONFIRM*. Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.

Wykres 8. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych: założono rozkład normalny logarytmu HR i do modelu wprowadzano zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 79. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	dolny	górnny		
CLARITY	CLA vs PBO	0,28	0,15	0,54	-1,272966	0,32677484
AFFIRM	ALE vs IFN B1a 44	0,55	0,35	0,86	-0,597837	0,22934075
FREEDOMS	FIN vs PBO	0,62	0,37	1,04	-0,478036	0,26364591
DEFINE	DMF vs PBO	0,67	0,38	1,19	-0,4004776	0,29121385
CONFIRM	DMF vs PBO	0,62	0,3	1,28	-0,4780358	0,37011723
CONFIRM	GA vs PBO	0,44	0,2	0,95	-0,8209806	0,39749318

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami, dla oceny 3mCDP po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela. Ponadto graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

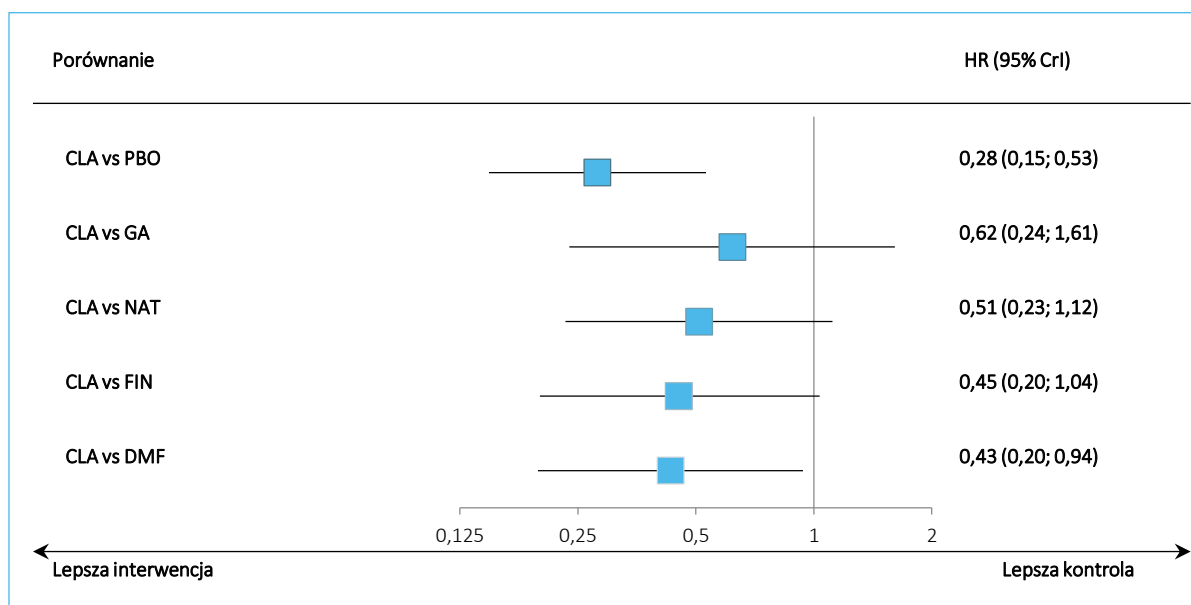
Tabela 80. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 6,568	Model random DIC = 8,026
CLA vs PBO	0,28 (0,15; 0,53)	0,28 (0,00; 23,95)
CLA vs GA	0,62 (0,24; 1,61)	0,62 (0,00; 289,74)
CLA vs NAT	0,51 (0,23; 1,12)	0,50 (0,00; 271,51)
CLA vs FIN	0,45 (0,20; 1,04)	0,45 (0,00; 272,05)
CLA vs DMF	0,43 (0,20; 0,94)	0,43 (0,00; 100,48)

W populacji HDA ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji, było liczbowo mniejsze w grupie kładrybiny w tabletkach, tj. na korzyść kładrybiny w porównaniu z wszystkimi komparatorami.

Wynik porównania pośredniego względem placebo był istotny statystycznie, hazard względny wystąpienia 3mCDP wyniósł 0,28 (95% CrI: 0,15; 0,53). Podobnie, odnotowano istotny statystycznie korzystny efekt w porównaniu kładrybiny w tabletkach z fumaranem dimetylu: HR = 0,43 (95% CrI: 0,20; 0,94). W porównaniu do natalizumabu, fingolimodu oraz octanu glatirameru, wyniki były korzystne dla kładrybiny w tabletkach, ale nie były istotne statystycznie.

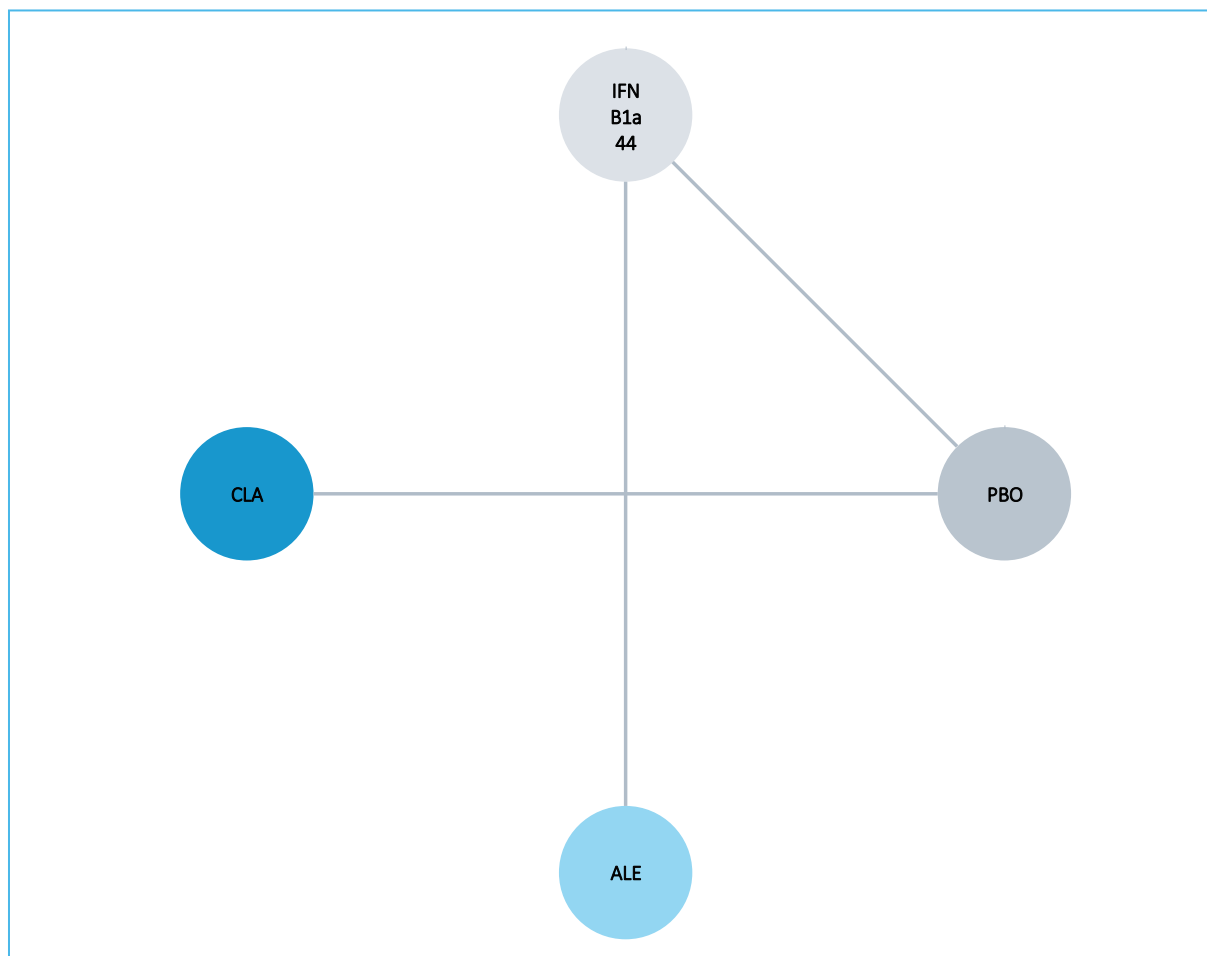
Wykres 9. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.



7.7.3 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach

Porównanie ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) w okresie 24 miesięcy obserwacji możliwe było jedynie pomiędzy kladrybiną a alemtuzumabem oraz interferonem beta-1a w dawce 44 µg. Dane dla tego punktu końcowego pochodziły z 3 badań: *CLARITY*, *PRISMS* i *CARE-MS I*.

Wykres 10. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu HR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 81. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	dolny	górnny		
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	0,56	0,37	0,86	-0,5798185	0,21516451
CLARITY	CLA vs PBO	0,18	0,07	0,43	-1,7147984	0,46309268
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	0,83	0,4	1,88	-0,1863296	0,39479361

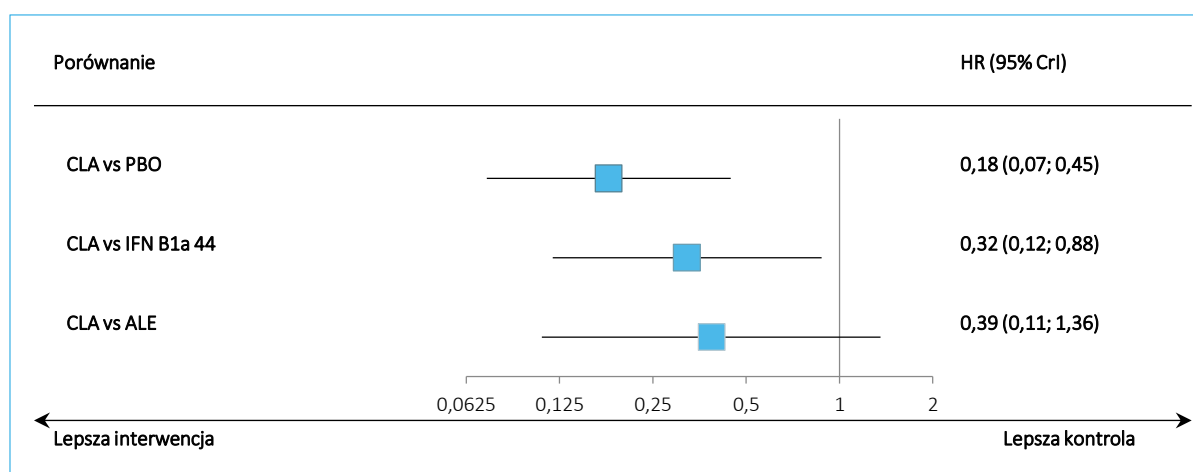
Wyniki porównania pośredniego kladrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 6mCDP po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na bardzo szerokie przedziały ufności w podobnie dopasowanym modelu *random*.

Tabela 82. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,030	Model random DIC = 5,038
CLA vs PBO	0,18 (0,07; 0,45)	0,18 (0,00; 103,54)
CLA vs IFN B1a 44	0,32 (0,12; 0,88)	0,32 (0,00; 2 201,73)
CLA vs ALE	0,39 (0,11; 1,36)	0,38 (0,00; 19 206,42)

W populacji HDA hazard względny wystąpienia 6mCDP po 24 miesiącach był liczbowo mniejszy w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do alemtuzumabu, ale wynik nie był istotny statystycznie. Porównanie z placebo wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej progresji w EDSS w tym okresie po podaniu kladrybiny w tabletkach, HR = 0,18 (95% CrI: 0,08; 0,42). Również porównanie z interferonem beta 1a wskazywało na istotny statystycznie i korzystny efekt kladrybiny w tabletkach: HR = 0,32 (95% CrI: 0,12; 0,83).

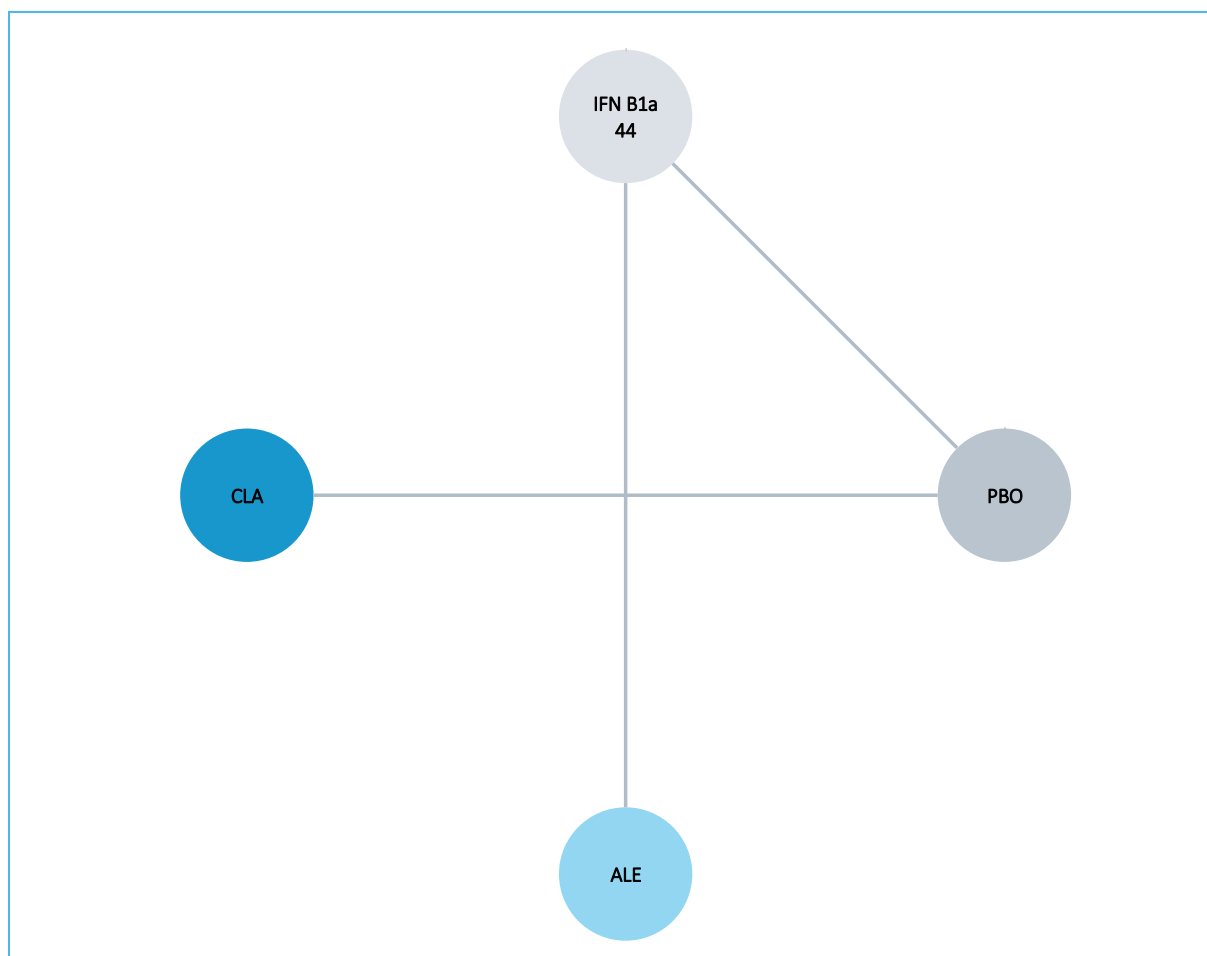
Wykres 11. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.



7.7.4 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji

Porównanie pośrednie wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności wg EDSS (6mCDP) w całym okresie obserwacji w grupie kladrybiny w tabletkach było możliwe tylko z alemtuzumabem oraz interferonem beta-1a w dawce 44 µg. Porównanie wykonano na podstawie 4 badań: *CLARITY*, *PRISMS*, *CARE-MS I* i *CAMSS223*.

Wykres 12. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) w całym okresie obserwacji; populacja HDA.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych. Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla

logarytmu HR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 83. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	dolny	górnny		
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	0,56	0,37	0,86	-0,5798185	0,21516451
CLARITY	CLA vs PBO	0,18	0,07	0,43	-1,7147984	0,46309268
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	0,37	0,12	1,13	-0,9942523	0,57207203
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	0,83	0,39	1,88	-0,1863296	0,40125235

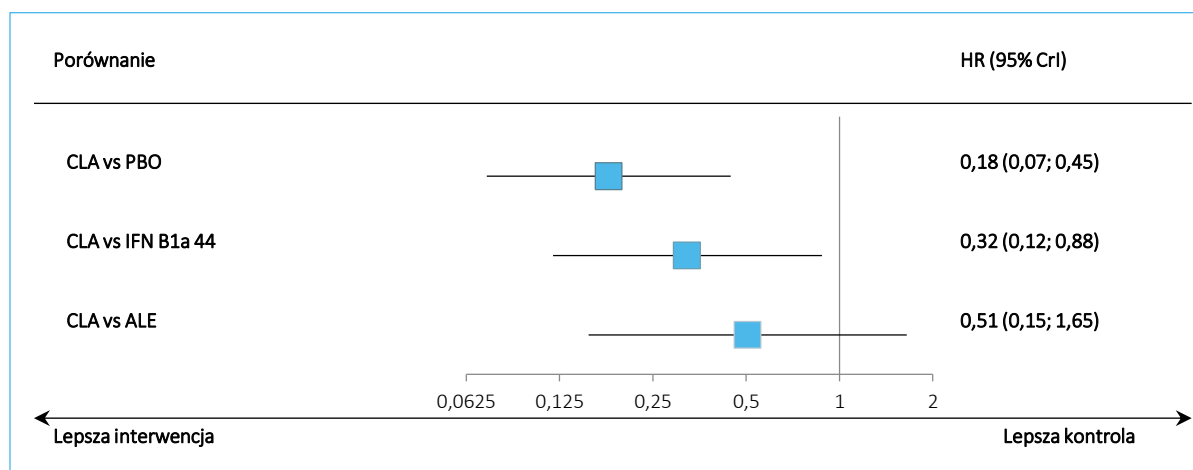
Wyniki porównania pośredniego kladrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 6mCDP w całym okresie obserwacji zawiera poniższa tabela, ponadto graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 84. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 7,119	<u>Model random</u> DIC = 7,522
CLA vs PBO	0,18 (0,07; 0,45)	0,18 (0,00; 26,50)
CLA vs IFN B1a 44	0,32 (0,12; 0,88)	0,32 (0,00; 354,96)
CLA vs ALE	0,51 (0,15; 1,65)	0,57 (0,00; 1 619,71)

W populacji HDA ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji było mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do alemtuzumabu, ale wynik nie był istotny statystycznie. Natomiast ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo było ponad 80% mniejsze, a wynik był statystycznie znamieny, HR = 0,18 (95% CrI: 0,07; 0,45). W porównaniu do interferonu beta 1a, ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w całym okresie obserwacji było o około 70% mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach, a wynik był znamieny statystycznie: HR = 0,32 (95% CrI: 0,12; 0,88).

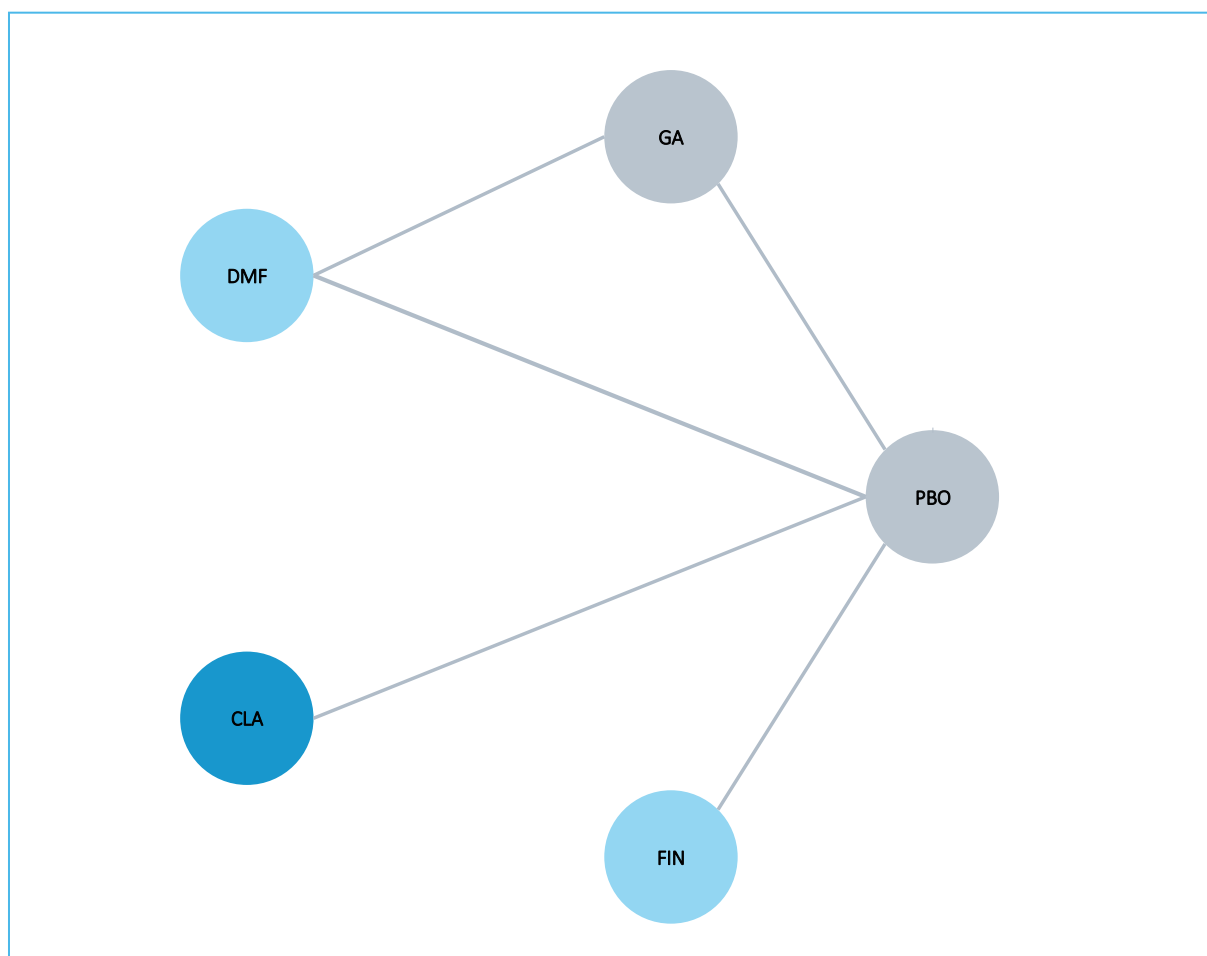
Wykres 13. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.



7.7.5 Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach

Dane dotyczące odsetka chorych wolnych od rzutu choroby (RF, z ang. *Relapse Free*), po 24 miesiącach obserwacji, dla populacji HDA dostępne były tylko dla 4 badań, *CLARITY* i *FREEDOMS*, *CONFIRM* oraz *DEFINE*, w związku z czym porównanie kladrybiny w tabletkach możliwe było z fingolimodem, octanem glatirameru, oraz fumaranem dimetylu.

Wykres 14. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dotyczące liczby chorych wolnych od rzutów choroby po 24 miesiącach obserwacji.

Tabela 85. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
CLARITY	CLA vs PBO	101/140 (72,14%)	69/149 (46,31%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	110/160 (68,75%)	54/155 (34,84%)
CONFIRM	DMF vs PBO	67/107 (62,6%)	56/108 (51,9%)
CONFIRM	GA vs PBO	68/113 (60,2%)	
DEFINE	DMF vs PBO	79/121 (65,3%)	50/116 (43,1%)

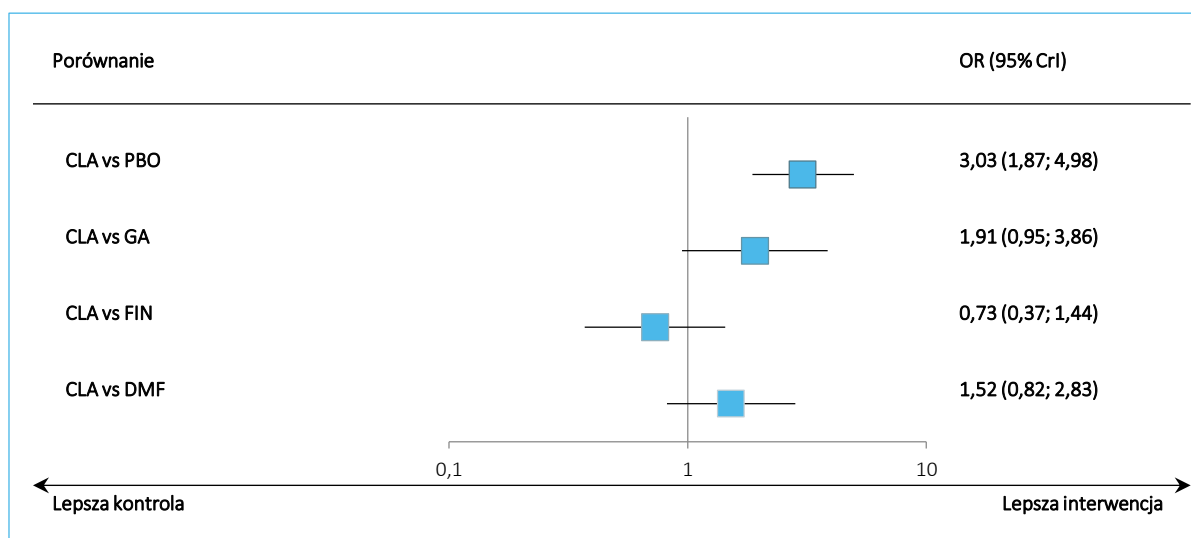
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny RF zawiera poniższa tabela; dodatkowo graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 86. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 64,599	Model random DIC = 64,965
CLA vs PBO	3,03 (1,87; 4,98)	3,05 (0,36; 26,34)
CLA vs GA	1,91 (0,95; 3,86)	1,93 (0,10; 36,42)
CLA vs FIN	0,73 (0,37; 1,44)	0,74 (0,04; 14,84)
CLA vs DMF	1,52 (0,82; 2,83)	1,54 (0,11; 21,56)

W populacji HDA nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy kladrybiną a octanem glatirameru, fingolimodem oraz fumaranem dimetylu w szansie uzyskania braku rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy w populacji HDA. Z kolei porównanie kladrybiny w tabletkach z placebo wykazało ponad 3-krotnie większą szansę uzyskania RF na korzyść kladrybiny w tabletkach, OR = 3,03 (95% CrI: 1,87; 4,98).

Wykres 15. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.



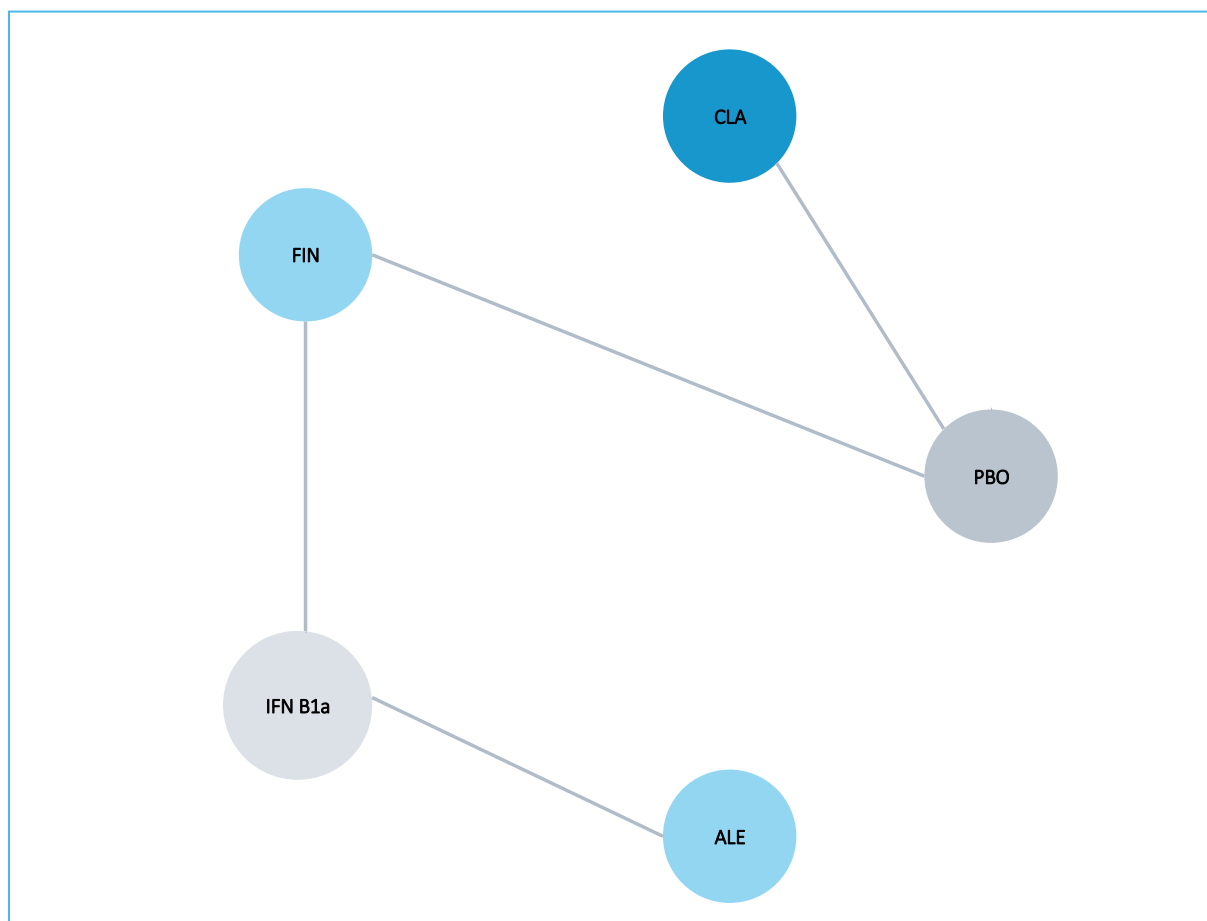
7.8 Wyniki porównania pośredniego – podgrupa z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia (SOT)

Wyniki w takiej podgrupie dostępne są dla 4 badań: *CLARITY*, *FREEDOMS*, *TRANSFORMS* i *CARE-MS II*, przy czym były ograniczone i umożliwiały analizę jedynie rocznego wskaźnika rzutów.

7.8.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

Dla podgrupy SOT dostępne były jedynie dane dla oceny rocznego wskaźnika rzutów (ARR). Aby wykonać porównanie kladrybiny w tabletkach z alemtuzumabem konieczne było połączenie interferonów beta-1a 30 µg (badanie *TRANSFORMS*) i 44 µg (badanie *CARE-MS II*) w jedną grupę. Umożliwiło to domknięcie sieci i połączenie kladrybiny w tabletkach z alemtuzumabem. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy ARR w podgrupie SOT prezentuje wykres poniżej.

Wykres 16. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); podgrupa SOT.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (RR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby zdarzeń w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normal-

ny dla logarytmu RR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 87. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Wielkość próby	Przedział ufności			ln RR*	se ln RR [^]
			RR	dolny	górny		
CLARITY	CLA vs PBO	51	0,48	0,2	1,11	-0,7339692	0,43720138
FREEDOMS	FIN vs PBO	164	0,49	0,31	0,78	-0,7133499	0,23539249
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	379	0,52	0,37	0,74	-0,6539265	0,17682651
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	667	0,51	0,39	0,65	-0,6733446	0,13031505

* logarytm naturalny średniego efektu – ln(RR);

[^] obliczany ze wzoru = (ln DCI – ln GCI)/(2*wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa 0,975);

DCI – dolny przedział ufności;

GCI – górny przedział ufności.

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami (fingolimod i alemtuzumab) dla oceny ARR zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

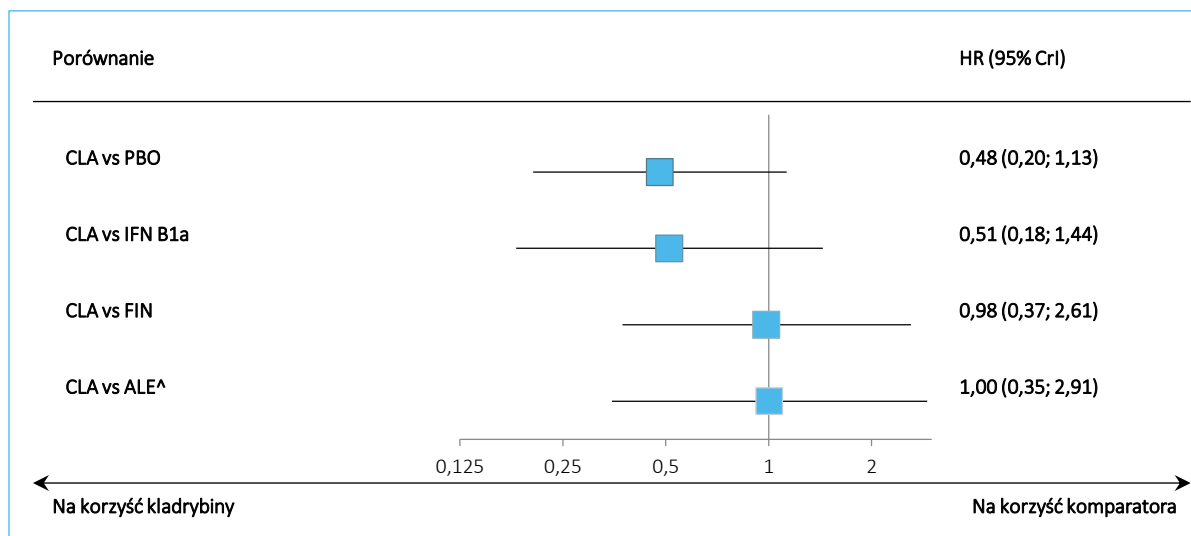
Tabela 88. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 3,217	Model random DIC = 3,244
CLA vs PBO	0,48 (0,20; 1,13)	0,48 (0,00; 255,70)
CLA vs IFN B1a [^]	0,51 (0,18; 1,44)	0,51 (0,00; 26108,08)
CLA vs FIN	0,98 (0,37; 2,61)	0,99 (0,00; 7295,41)
CLA vs ALE [^]	1,00 (0,35; 2,91)	1,01 (0,00; 287793,94)

[^] porównanie możliwe do wykonania jedynie dla połączonych interferonów IFN B1a 30 i IFN B1a 44.

W podgrupie SOT wykazano liczbowo większą redukcję rocznej częstości rzutów (ARR) w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo oraz do połączonej grupy interferonów beta 1a. Natomiast, redukcja ARR była porównywalna dla kładrybiny w tabletkach i fingolimodu oraz alemtuzumabu. Żaden z wyników nie był istotny statystycznie (prawdopodobnie ze względu na małą liczebność podgrupy SOT w badaniu CLARITY).

Wykres 17. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; wyniki porównania pośredniego.



[^] porównanie z ALE możliwe do wykonania jedynie dla połączonych interferonów IFN B1a 30 i IFN B1a 44.

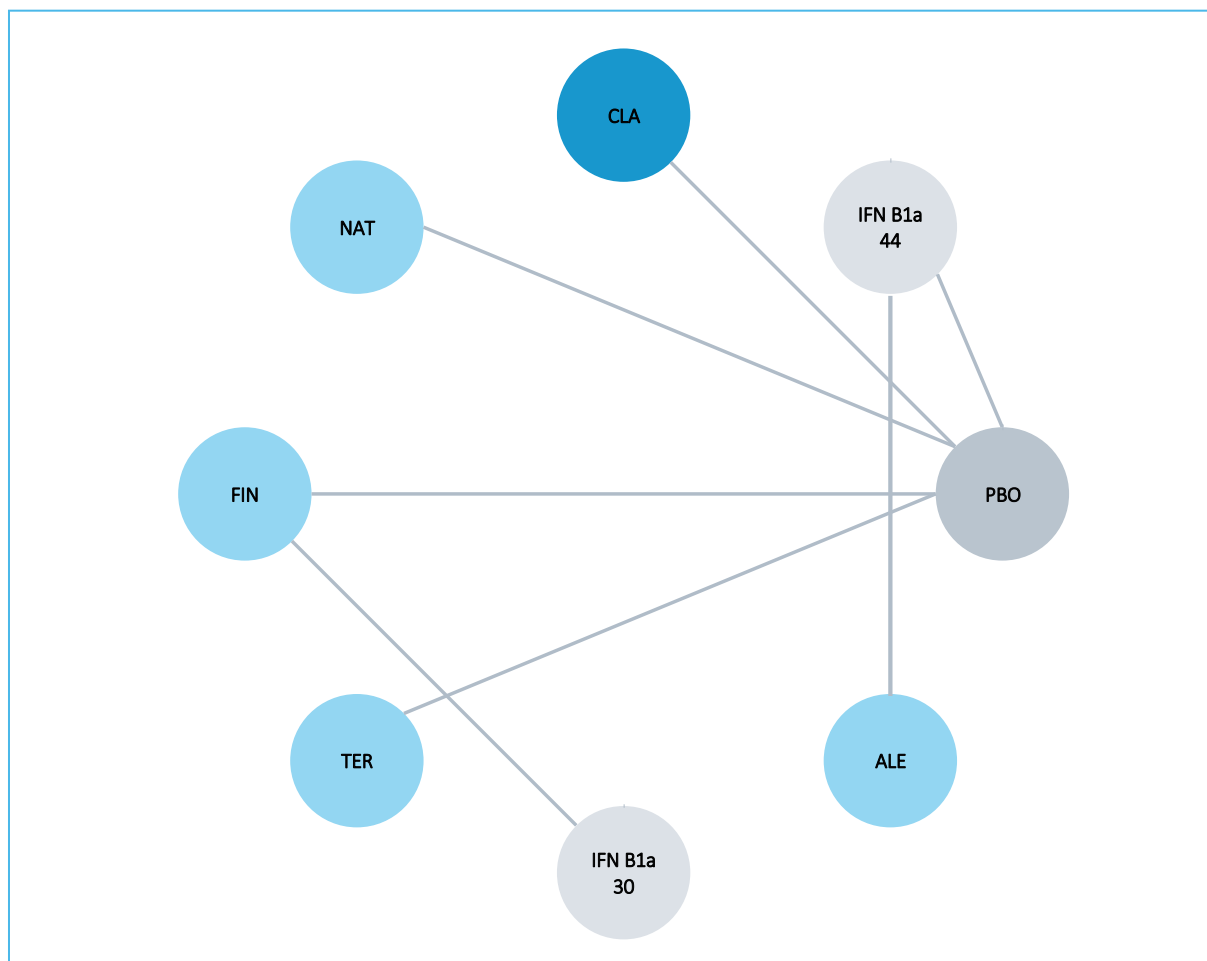
7.9 Wyniki porównania pośredniego – populacja z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES)



7.9.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

W podgrupie RES porównanie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla kładrybiny w tabletkach oceniono na podstawie danych z 8 badań – schemat sieci przedstawiono poniżej.

Wykres 18. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); podgrupa RES.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (RR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby zdarzeń w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu RR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 89. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln RR*	se ln RR^
		RR	Dolny	górny		
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	0,44	0,21	0,91	-0,8209806	0,37407245
CLARITY	CLA vs PBO	0,31	0,18	0,53	-1,1711830	0,27549490
AFFIRM	NAT vs PBO	0,19	0,15	0,25	-1,6607312	0,13031505

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln RR*	se ln RR^
		RR	Dolny	górny		
FREEDOMS	FIN vs PBO	0,37	0,24	0,57	-0,9942523	0,22066667
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	0,48	0,24	0,95	-0,7339692	0,35098172
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	0,49	0,33	0,68	-0,7133499	0,18444220
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	0,51	0,35	0,74	-0,6733446	0,19100275
TEMSO	TER vs PBO	0,81	0,51	1,28	-0,2107210	0,23475039

* logarytm naturalny średniego efektu – ln(RR);

^ obliczony ze wzoru = (ln DCI – ln GCI)/(2*wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa 0,975);

DCI – dolny przedział ufności;

GCI – górny przedział ufności.

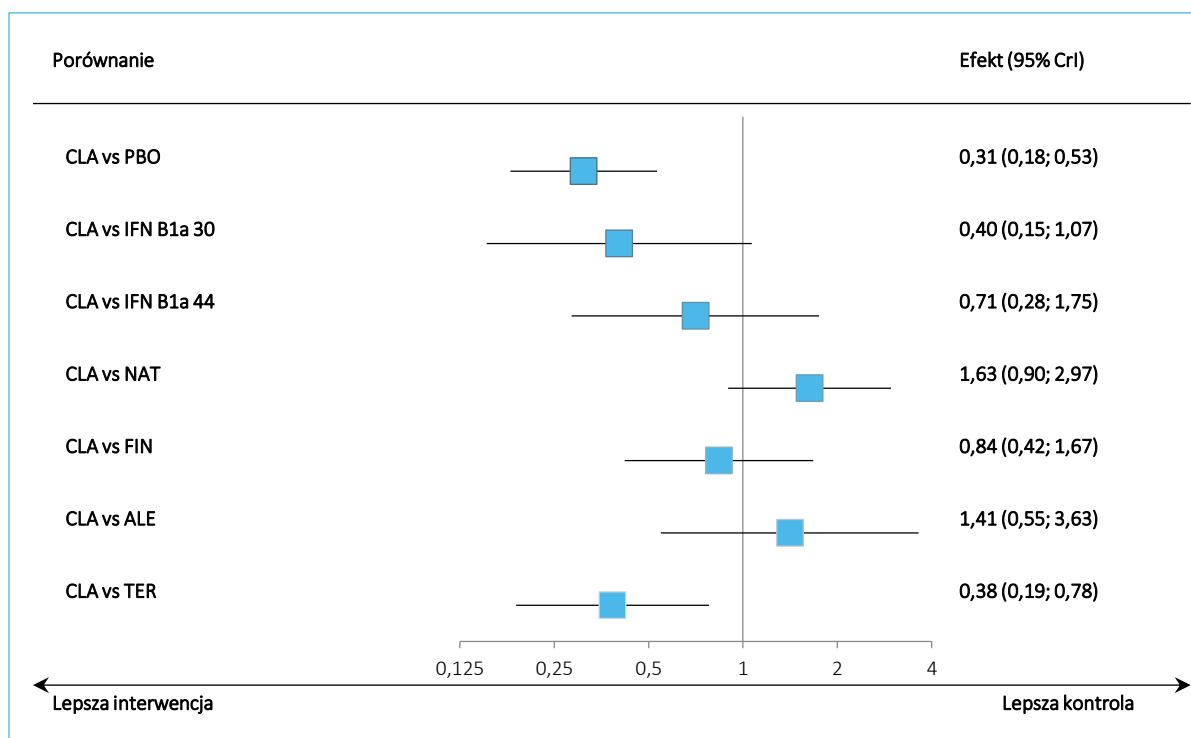
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ARR zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 90. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 5,382	Model random DIC = 6,824
CLA vs PBO	0,31 (0,18; 0,53)	0,31 (0,01; 18,84)
CLA vs IFN B1a 30	0,40 (0,15; 1,07)	0,40 (0,00; 471,07)
CLA vs IFN B1a 44	0,71 (0,28; 1,75)	0,70 (0,00; 232,53)
CLA vs NAT	1,63 (0,90; 2,97)	1,61 (0,00; 487,85)
CLA vs FIN	0,84 (0,42; 1,67)	0,84 (0,00; 273,96)
CLA vs ALE	1,41 (0,55; 3,63)	1,41 (0,00; 862,64)
CLA vs TER	0,38 (0,19; 0,78)	0,38 (0,00; 129,15)

Porównanie pośrednie rocznego wskaźnika rzutów choroby w podgrupie RES nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy kładrybiną, a natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem oraz interferonem beta 1a. Natomiast roczny wskaźnik rzutów był znacząco niższy w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: HR = 0,31 (95% CrI: 0,18; 0,53) , oraz w porównaniu do teryflunomidu: RR = 0,38 (95% CrI: 0,19; 0,78).

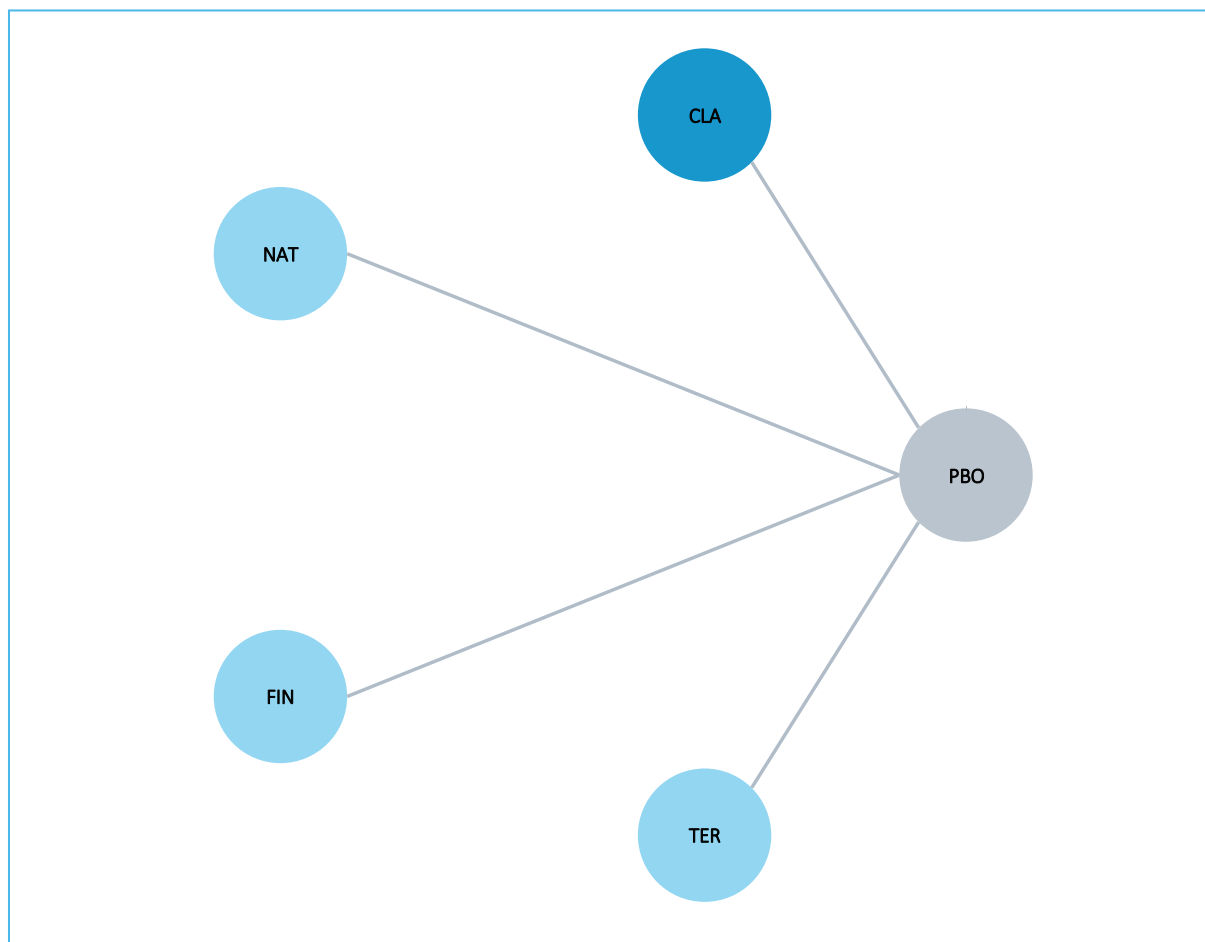
Wykres 19. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



7.9.2 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach

Na wykresie poniżej zaprezentowano sieć zależności pomiędzy interwencjami w ocenie 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji, na podstawie 4 badań: *CLARITY*, *AFFIRM*, *FREEDOMS* oraz *TEMSSO*.

Wykres 20. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu HR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 91. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	Dolny	górnny		
CLARITY	CLA vs PBO	0,77	0,34	1,74	-0,261365	0,41651142
AFFIRM	NAT vs PBO	0,47	0,24	0,93	-0,755023	0,34555371
FREEDOMS	FIN vs PBO	0,78	0,36	1,68	-0,248461	0,39297789

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	Dolny	górny		
TEMZO	TER vs PBO	0,65	0,26	1,59	-0,4307829	0,46194922

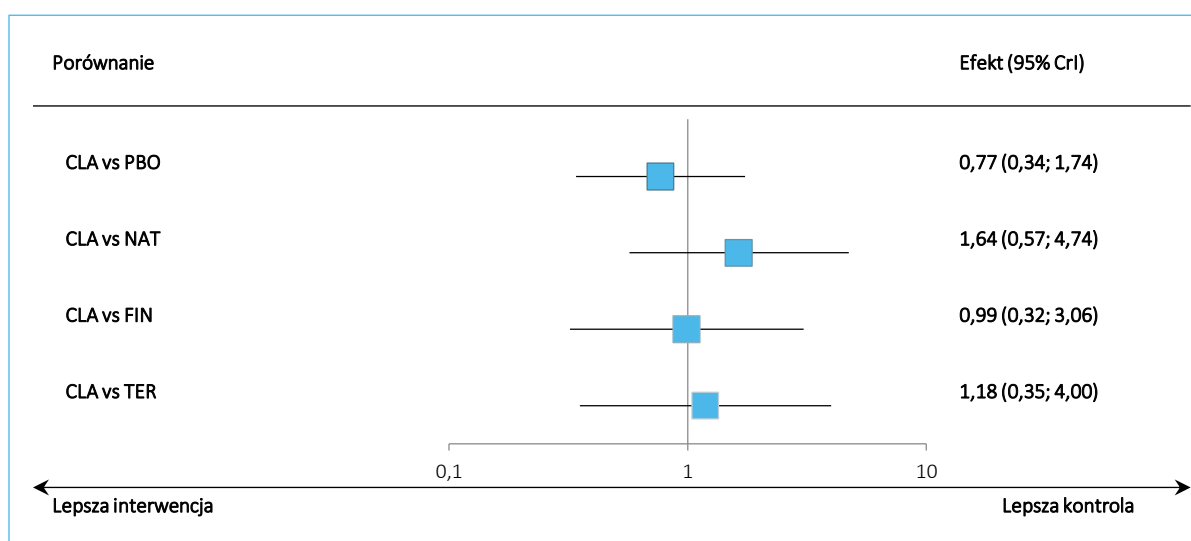
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 3mCDP po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 92. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 8,033	Model random DIC = 8,092
CLA vs PBO	0,77 (0,34; 1,74)	0,78 (0,00; 454,86)
CLA vs NAT	1,64 (0,57; 4,74)	1,64 (0,00; 12 835,88)
CLA vs FIN	0,99 (0,32; 3,06)	1,01 (0,00; 8 467,58)
CLA vs TER	1,18 (0,35; 4,00)	1,21 (0,00; 10 006,60)

W podgrupie RES nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kładrybiną a natalizumabem, fingolimodem oraz teryflunomidem w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji. Wyniki względem grupy placebo również nie osiągnęły progu istotności statystycznej

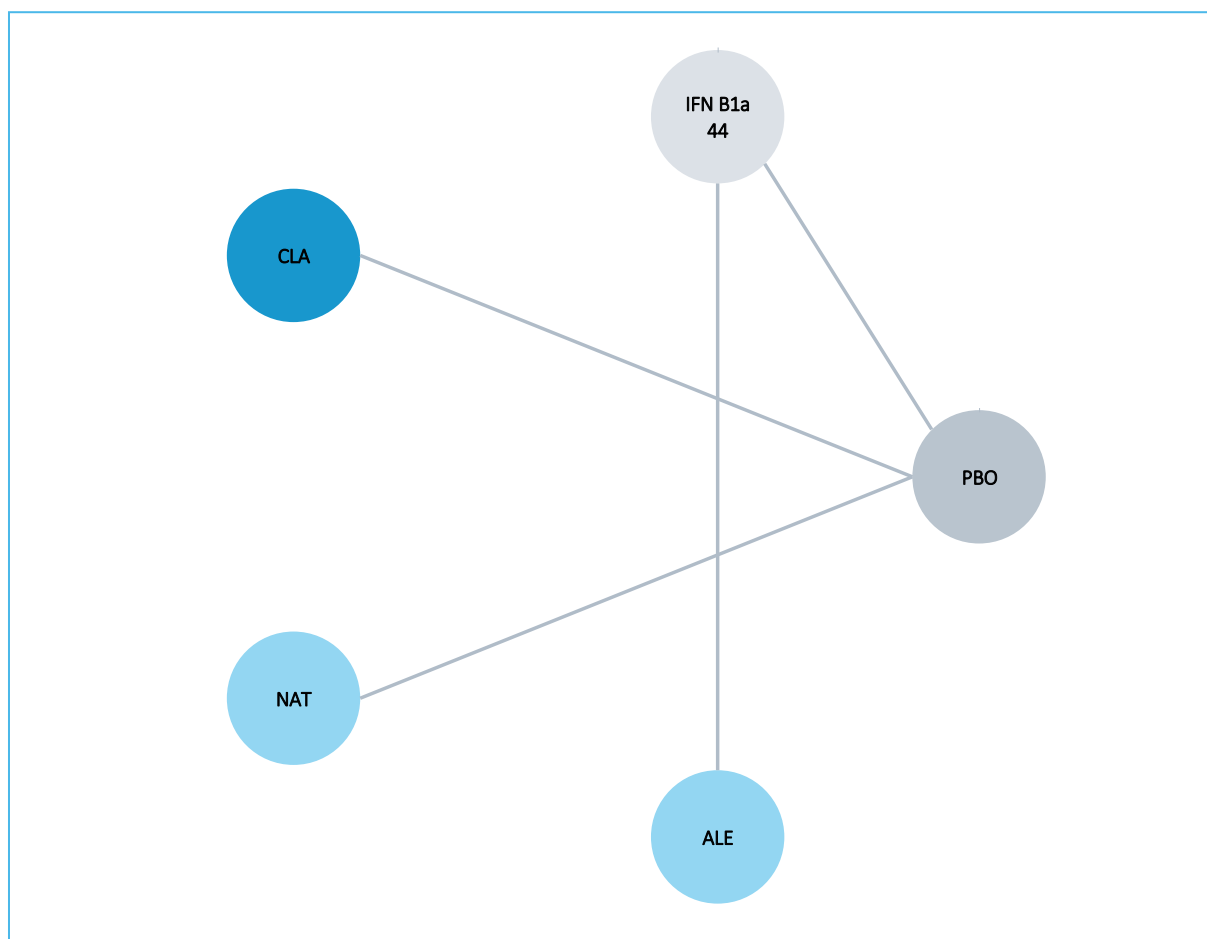
Wykres 21. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



7.9.3 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach

W podgrupie RES ocena 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach obserwacji została wykonana na podstawie 4 badań: *CLARITY*, *AFFIRM*, *PRISMS*, *CARE-MS II*.

Wykres 22. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu HR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 93. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	Okres obserwacji [lata]
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	7/14 (50,00%)	13/19 (68,42%)	2
CLARITY	CLA vs PBO	6/50 (12,00%)	9/41 (21,95%)	2
AFFIRM	NAT vs PBO	15/148 (10,14%)	16/61 (26,23%)	2
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	7/101 (6,93%)	7/42 (16,67%)	2

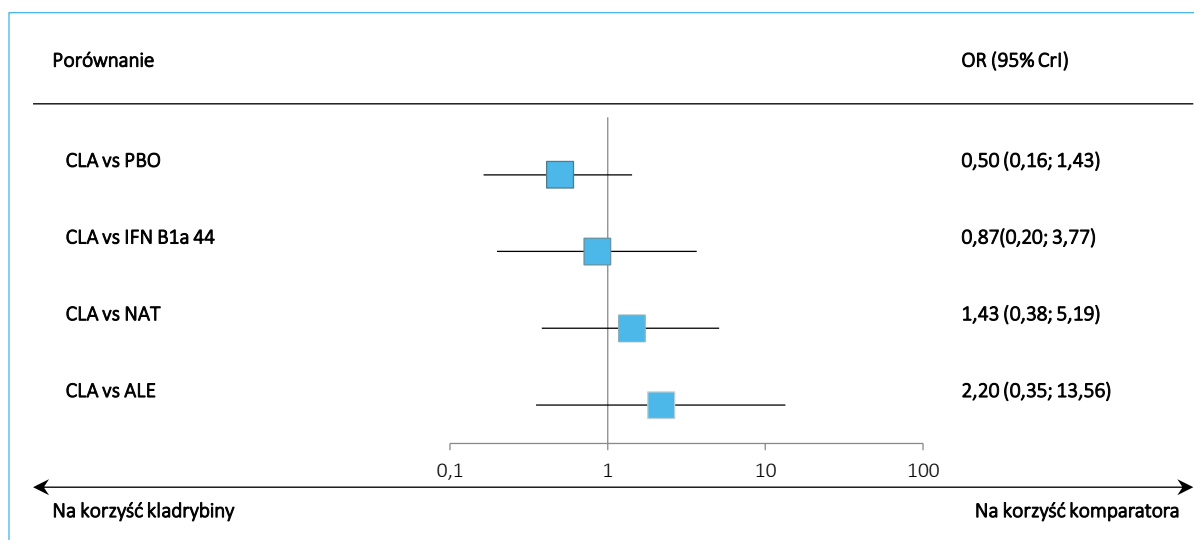
Wyniki porównania pośredniego kladrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 6mCDP po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*), gdyż szerokie przedziały w modelu efektów losowych świadczyły o heterogeniczności wyników (pomimo wskaźnika DIC wskazującego na minimalnie lepsze dopasowanie modelu efektów losowych).

Tabela 94. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 46,045	Model random DIC = 45,956
CLA vs PBO	0,50 (0,16; 1,45)	0,49 (0,00; 292,95)
CLA vs IFN B1a 44	0,87 (0,20; 3,77)	0,85 (0,00; 7 237,27)
CLA vs NAT	1,43 (0,38; 5,19)	1,40 (0,00; 11 003,84)
CLA vs ALE	2,20 (0,35; 13,56)	2,19 (0,00; 141 492,22)

W podgrupie RES ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, po 24 miesiącach obserwacji, i nie różniło się w sposób istotny statystycznie pomiędzy kladrybiną a natalizumabem i alemtuzumabem. Również ocena ryzyka wystąpienia 6mCDP w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu z placebo oraz IFN B1a 44 nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

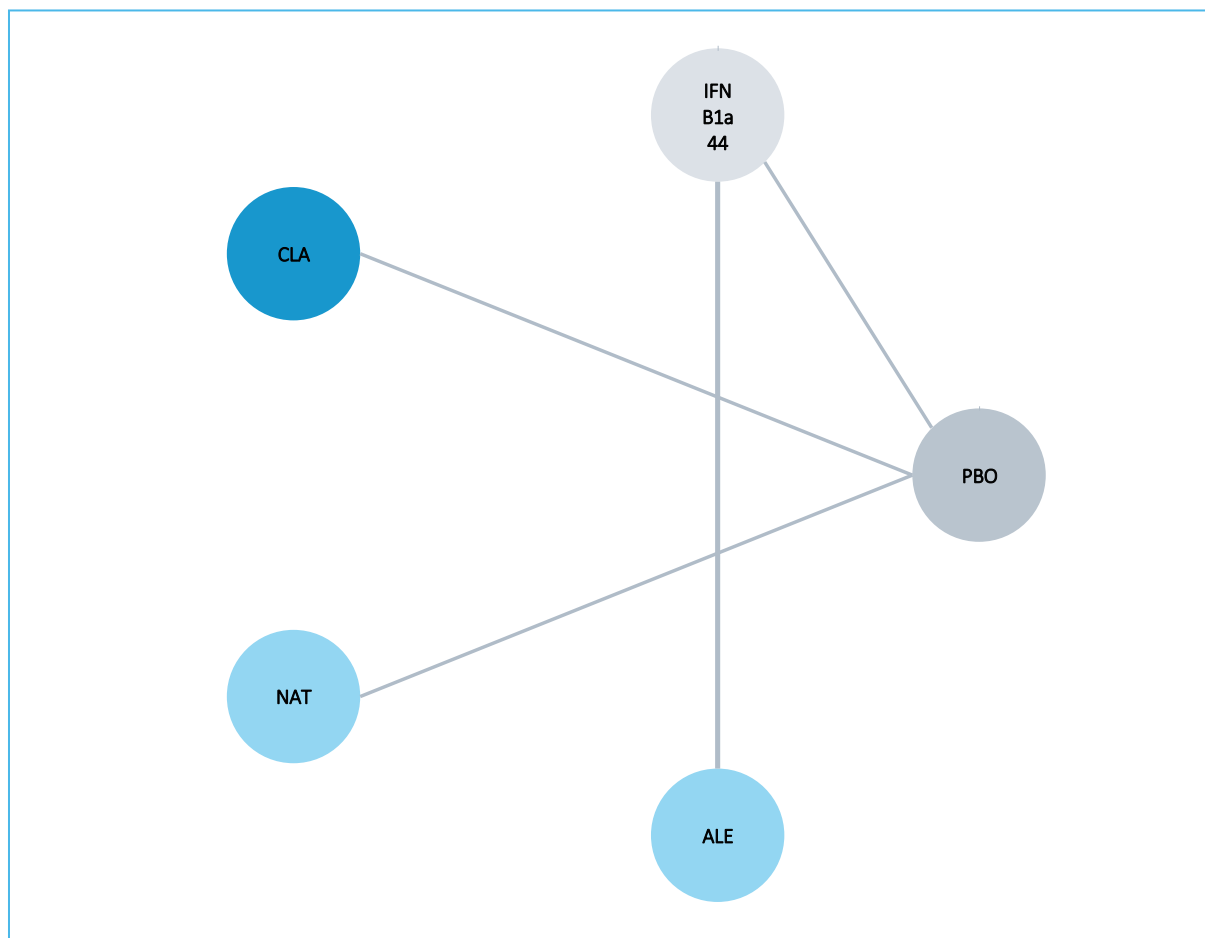
Wykres 23. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



7.9.4 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) w całym okresie obserwacji

Ocenę 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) w całym okresie obserwacji dla podgrupy RES wykonano na podstawie 6 badań: *CLARITY*, *AFFIRM*, *PRISMS*, *CAMSS223*, *CARE-MS I*, *CARE-MS II*.

Wykres 24. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) w całym okresie obserwacji; podgrupa RES.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu HR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 95. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	Dolny	górny		
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	0,55	0,22	1,37	-0,5978370	0,46657451
CLARITY	CLA vs PBO	0,46	0,15	1,36	-0,7765288	0,56240949
AFFIRM	NAT vs PBO	0,36	0,17	0,76	-1,0216512	0,38202743

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	Dolny	górny		
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	0,3	0,13	0,69	-1,2039728	0,42581322
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	0,83	0,28	2,42	-0,1863296	0,55019715
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	0,47	0,17	1,32	-0,7550226	0,52286384

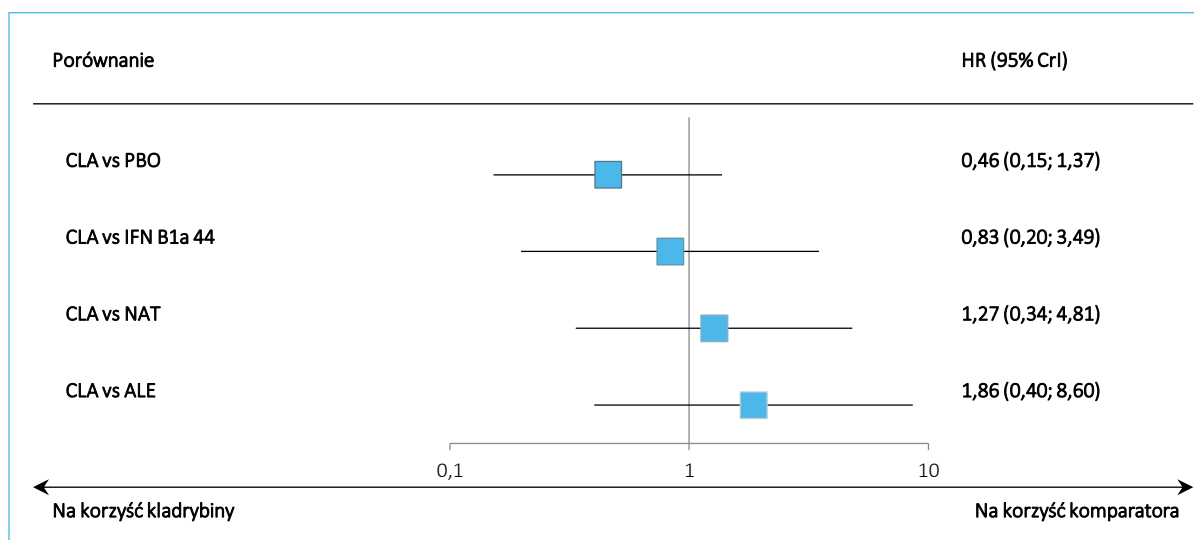
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 6mCDP w całym okresie obserwacji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 96. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 12,350	Model random DIC = 13,362
CLA vs PBO	0,46 (0,15; 1,37)	0,46 (0,02; 13,34)
CLA vs IFN B1a 44	0,83 (0,20; 3,49)	0,84 (0,01; 98,89)
CLA vs NAT	1,27 (0,34; 4,81)	1,27 (0,01; 145,77)
CLA vs ALE	1,86 (0,40; 8,60)	1,78 (0,01; 283,44)

Ocena ryzyka wystąpienia 6mCDP w całym okresie obserwacji **w podgrupie RES** nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy kładrybiną w tabletkach a natalizumabem i alemtuzumabem. Również porównanie kładrybiny w tabletkach z placebo oraz IFN B1a 44 nie było istotne statystycznie dla ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego.

Wykres 25. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



7.9.5 Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach

Ocena analizy liczby pacjentów wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach obserwacji w podgrupie RES była wykonana na podstawie 3 badań: *CLARITY*, *AFFIRM* i *FREEDOMS*. Wykres zależności przedstawiono poniżej.

Wykres 26. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach; podgrupa RES.

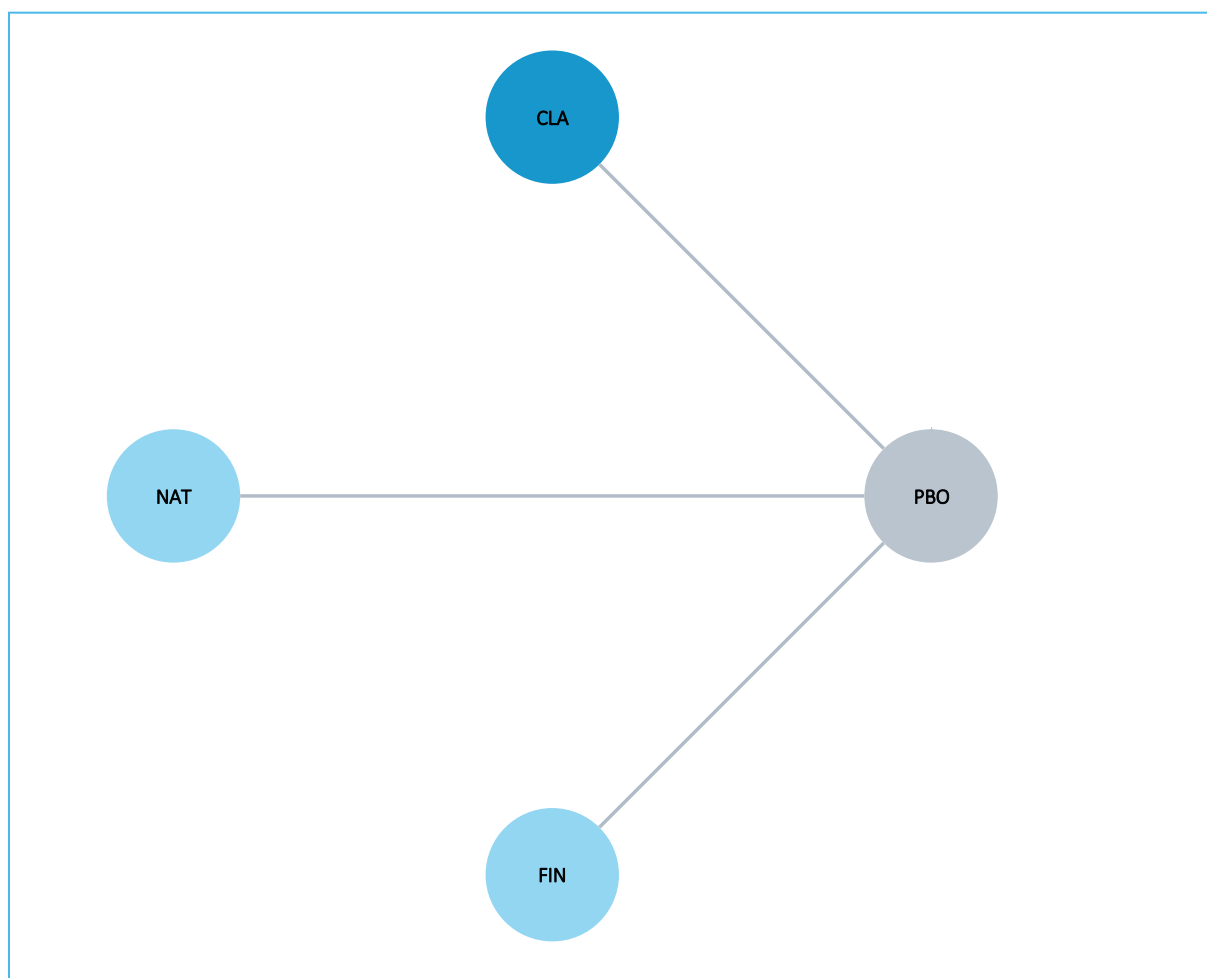


Tabela poniżej zawiera dane wyjściowe z badań dotyczące liczby chorych wolnych od rzutu choroby po 24 miesiącach obserwacji.

Tabela 97. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
CLARITY	CLA vs PBO	31/50 (62,00%)	17/41 (41,46%)
AFFIRM	NAT vs PBO	101/148 (68,24%)	14/61 (22,95%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	48/77 (62,34%)	16/63 (25,40%)

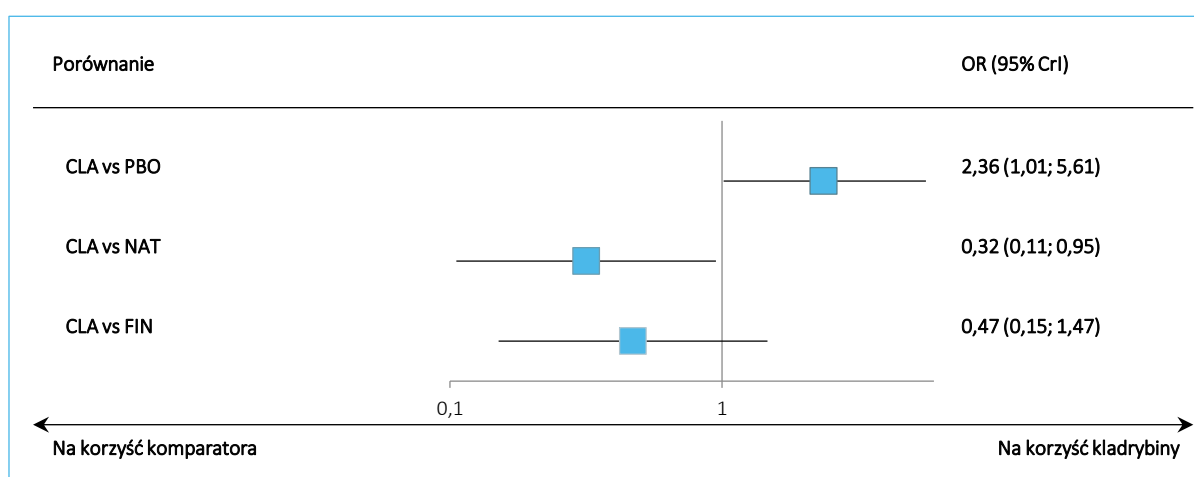
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami (natalizumab i fingolimod) dla oceny RF zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 98. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 39,131	Model random DIC = 39,211
CLA vs PBO	2,36 (1,01; 5,61)	2,35 (0,17; 31,75)
CLA vs NAT	0,32 (0,11; 0,95)	0,32 (0,01; 12,07)
CLA vs FIN	0,47 (0,15; 1,47)	0,47 (0,01; 18,63)

W podgrupie RES wykazano istotnie statystycznie mniejszą szansę uzyskania RF po 24 miesiącach obserwacji u chorych leczonych kładrybiną w porównaniu do stosowania natalizumabu, OR = 0,32 (95% CrI: 0,11; 0,95). Natomiast porównanie z placebo wykazało, że stosowanie kładrybiny w tabletkach wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą uzyskania RF w okresie 24 miesięcy, OR = 2,36 (95% CrI: 1,01; 5,61).

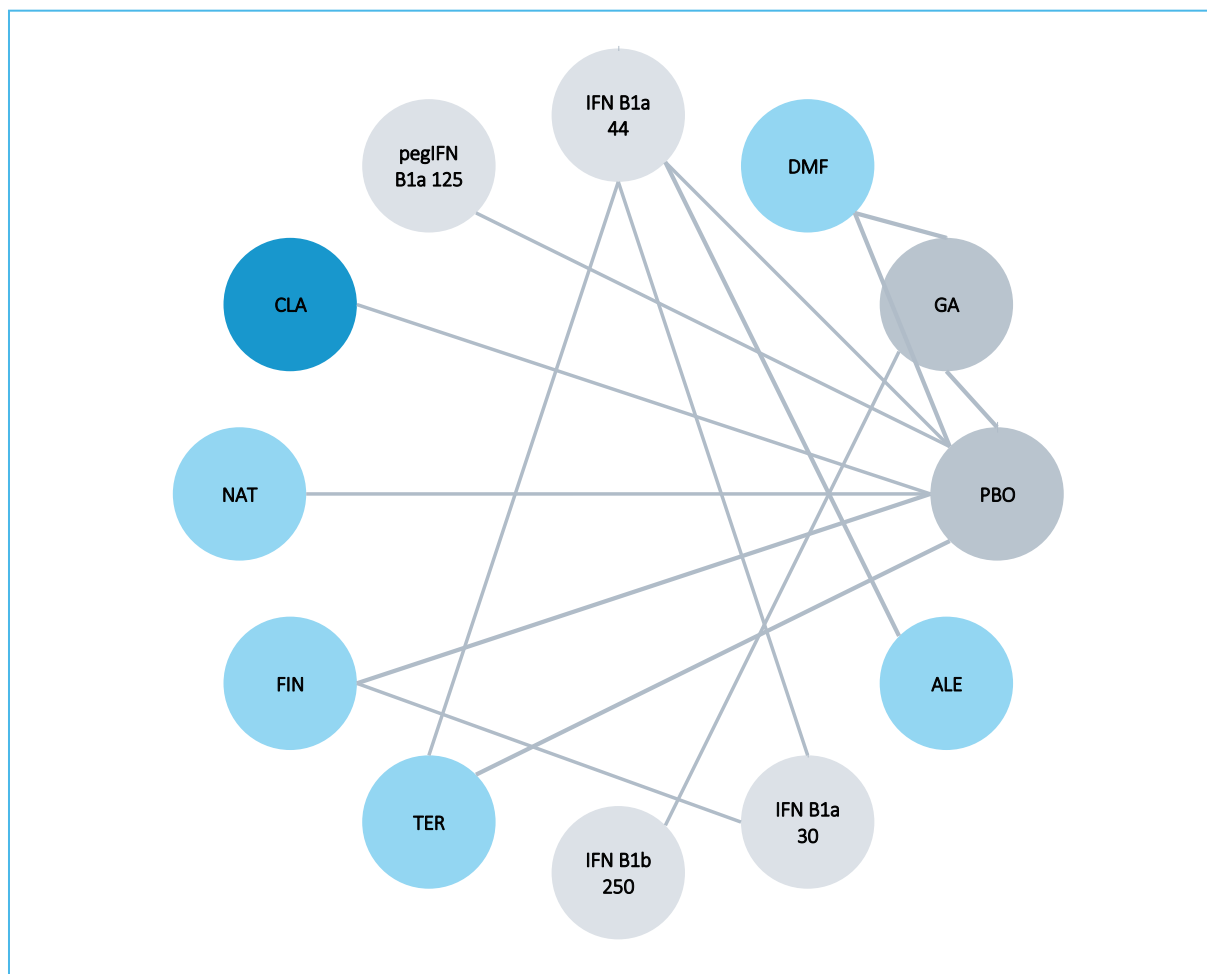
Wykres 27. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



7.9.6 Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach

W podgrupie RES ocena liczby chorych wolnych od rzutów choroby po 12 miesiącach obserwacji możliwa była na podstawie 17 badań. Wykres zależności pomiędzy poszczególnymi interwencjami przedstawiono poniżej.

Wykres 28. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dotyczące liczby chorych wolnych od rzutów choroby po 12 miesiącach obserwacji.

Tabela 99. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	83/184 (45,11%)	41/187 (21,93%)
CLARITY	CLA vs PBO	353/433 (81,52%)	300/437 (68,65%)
AFFIRM	NAT vs PBO	483/627 (77,03%)	176/315 (55,87%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	335/425 (78,82%)	254/418 (60,77%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	280/358 (78,21%)	230/355 (64,79%)
EVIDENCE	IFN B1a 30vs IFN B1a 44	354/431 (82,13%)	302/435 (69,43%)
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	209/339 (61,65%)	177/338 (52,37%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	323/386 (83,68%)	132/195 (67,69%)
GALA	GA vs PBO	726/943 (76,99%)	302/461 (65,51%)
CONFIRM	DMF vs PBO	285/359 (79,39%)	248/363 (68,32%)
	GA vs PBO	266/350 (76,00%)	
ADVANCE	pegIFN B1a 125 vs PBO	422/512 (82,42%)	358/500 (71,60%)
DEFINE	DMF vs PBO	342/411 (83,21%)	282/410 (68,78%)
TEMISO	TER vs PBO	241/359 (67,13%)	219/363 (60,33%)
TOWER	TER vs PBO	248/372 (66,67%)	202/389 (51,93%)
BECOME	IFN B1b 250 vs GA	26/36 (72,22%)	28/39 (71,79%)
EVIDENCE	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	209/339 (61,65%)	177/338 (52,37%)
TENERE	TER vs IFN B1a 44	85/111 (76,58%)	88/104 (84,62%)

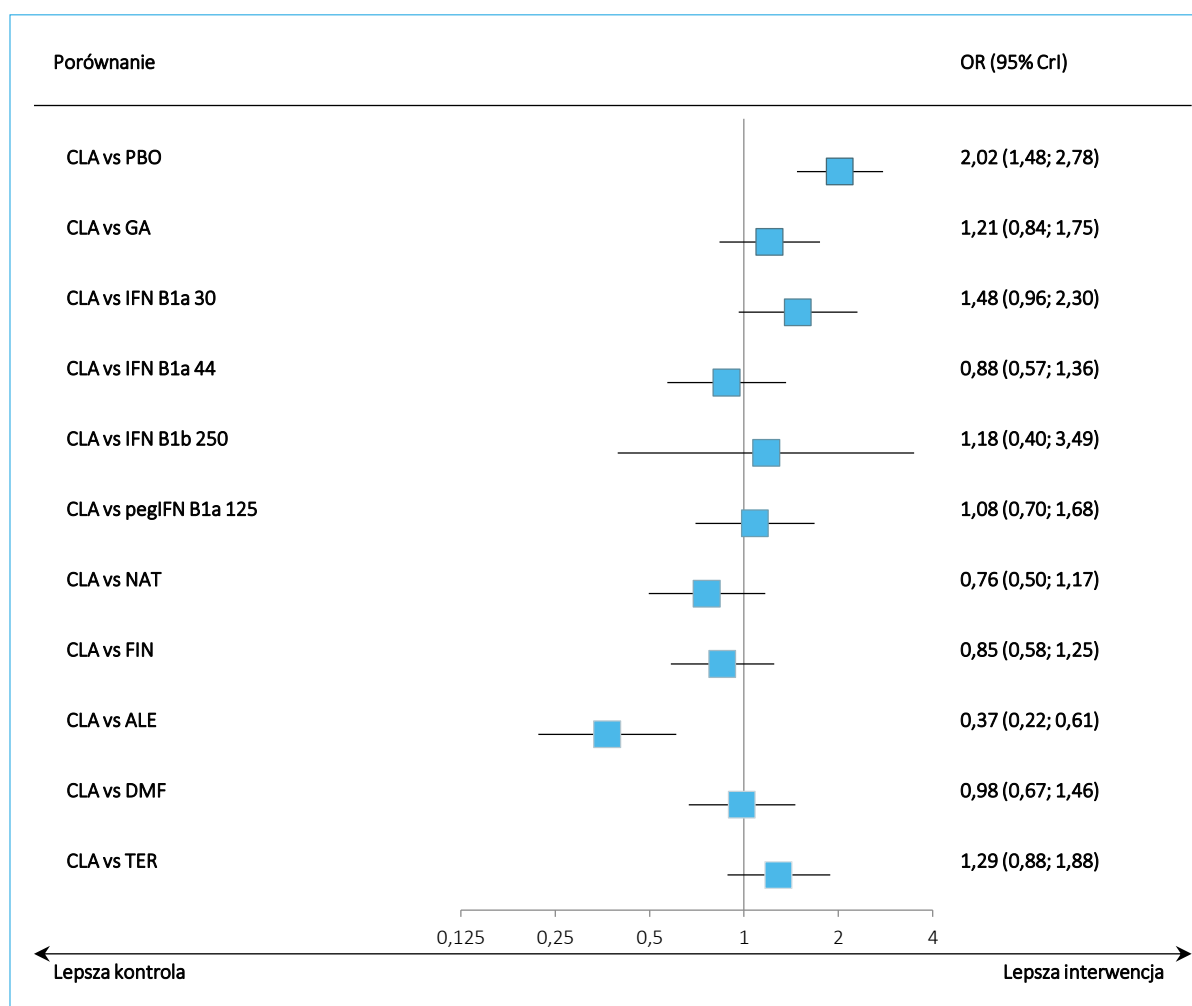
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny RF zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 100. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 271,645	Model random DIC = 272,867
CLA vs PBO	2,02 (1,48; 2,78)	2,02 (1,28; 3,18)
CLA vs GA	1,21 (0,84; 1,75)	1,21 (0,70; 2,11)
CLA vs IFN B1a 30	1,48 (0,96; 2,30)	1,46 (0,77; 2,69)
CLA vs IFN B1a 44	0,88 (0,57; 1,36)	0,85 (0,46; 1,52)
CLA vs IFN B1b 250	1,18 (0,40; 3,49)	1,19 (0,35; 4,00)
CLA vs pegIFN B1a 125	1,08 (0,70; 1,68)	1,09 (0,57; 2,05)
CLA vs NAT	0,76 (0,50; 1,17)	0,76 (0,40; 1,44)
CLA vs FIN	0,85 (0,58; 1,25)	0,85 (0,49; 1,46)
CLA vs ALE	0,37 (0,22; 0,61)	0,36 (0,17; 0,70)
CLA vs DMF	0,98 (0,67; 1,46)	0,99 (0,56; 1,73)
CLA vs TER	1,29 (0,88; 1,88)	1,29 (0,75; 2,23)

W większości wykonanych porównań, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania RF po 12 miesiącach obserwacji w podgrupie RES. Szansa pozostania wolnym od rzutów choroby w trakcie 12 miesięcy terapii w porównaniu do placebo była dwukrotnie wyższa u chorych otrzymujących kladrybinę, co było znamienym statystycznie wynikiem: OR = 2,02 (95% CrI: 1,48; 2,78). Z kolei porównanie z alemtuzumabem wskazywało na mniejsze szansę pozostania wolnym od rzutu choroby w trakcie 12 miesięcy wśród chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach – wynik również był istotny statystycznie: OR = 0,37 (95% CrI: 0,22; 0,61).

Wykres 29. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



7.9.7 Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) po 24 miesiącach

Ocena braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) w okresie 24 miesięcy dla podgrupy RES wykonana została na podstawie danych z 2 badań: *CLARITY* i *AFFIRM*, co umożliwiło porównanie kladrybiny w tabletkach jedynie z natalizumabem.

Wykres 30. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla odsetka chorych uzyskujących brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) po 24 miesiącach; podgrupa RES.

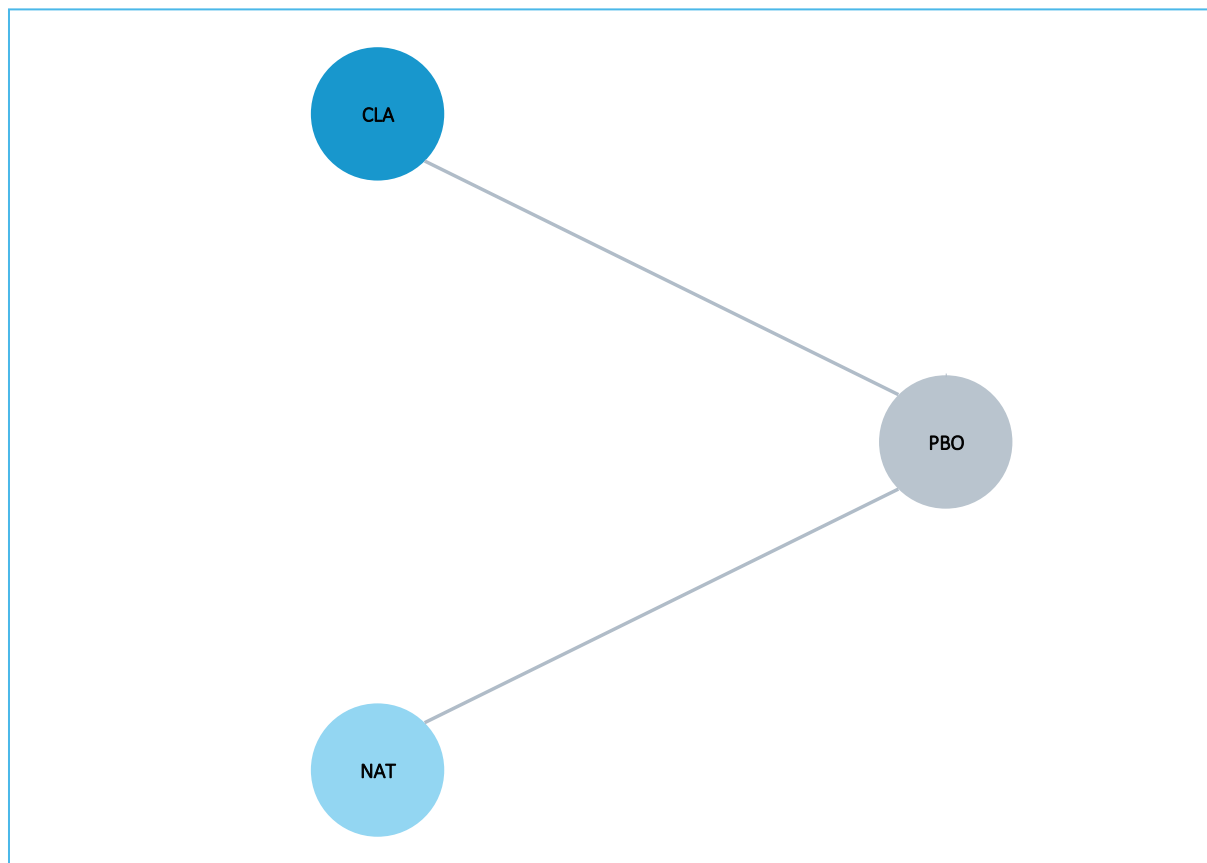


Tabela poniżej zawiera dane wyjściowe z badań dotyczące liczby chorych uzyskujących status NEDA po 24 miesiącach obserwacji.

Tabela 101. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	12/50 (24,00%)	1/41 (2,44%)
<i>AFFIRM</i>	NAT vs PBO	40/148 (27,03%)	1/61 (1,64%)

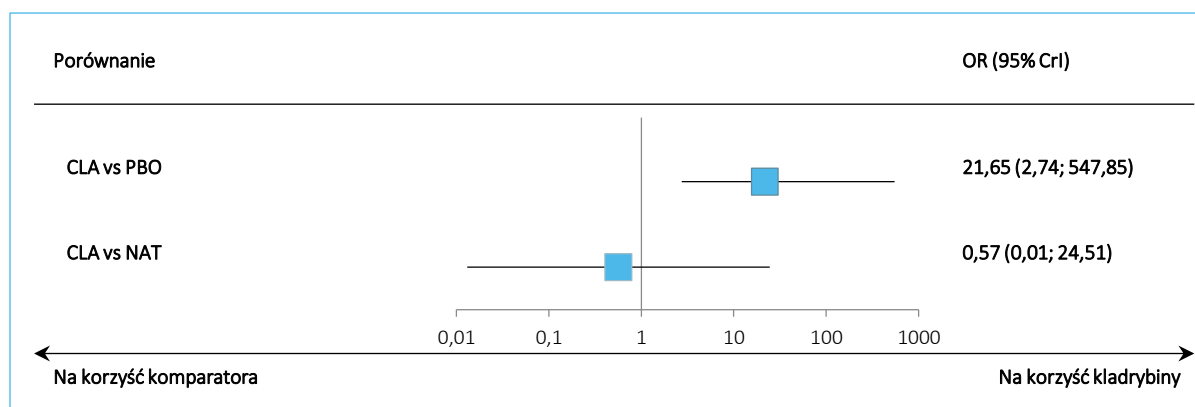
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami (natalizumab) dla oceny NEDA zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*), gdyż przy małej ilości badań uwzględnionych w sieci szerokie przedziały w modelu random wskazywały na dużą heterogeniczność, pomimo nieco niższego wskaźnika DIC dla tego modelu.

Tabela 102. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 21,400	Model random DIC = 21,344
CLA vs PBO	21,65 (2,74; 547,85)	21,28 (0,82; 888,91)
CLA vs NAT	0,57 (0,01; 24,51)	0,51 (0,00; 70,60)

W podgrupie RES, różnica w szansie uzyskania statusu NEDA w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do natalizumabu nie była istotna statystycznie. Z kolei w porównaniu do placebo wykazano ponad 20-krotnie większą szansę uzyskania statusu NEDA u chorych leczonych kładrybiną, OR = 21,65 (95% CrI: 2,74; 547,85).

Wykres 31. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



7.10 Zestawienie wyników porównania pośredniego; populacja HDA

Tabela 103. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach; populacja HDA.

CLA vs	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP w całym okresie obserwacji	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.
NAT	↔	↔	×	×	×
FIN	↔	↔	×	×	↔
ALE	↔	×	↔	↔	×
DMF	↑	↑	×	×	↔
TER	↑	×	×	×	×
GA	↑	↔	×	×	↔
PBO	↑	↑	↑	↑	↑
IFN B1a 30	↑	×	×	×	×
IFN B1a 44	↑	×	↑	↑	×

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;
 ↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;
 ↔ wynik nieistotny statystycznie;
 × brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

7.11 Zestawienie wyników porównania pośredniego; podgrupy SOT i RES

Tabela 104. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach; podgrupy SOT i RES.

SOT		RES						
ARR		ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP w całym okresie obserwacji	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.	RF po 12 mies.	NEDA po 24 mies.
CLA vs								
NAT	x	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔
FIN	↔	↔	↔	x	x	↔	↔	x
ALE	↔	↔	x	↔	↔	x	↓	x
DMF	x	x	x	x	x	x	↔	x
TER	x	↑	↔	x	x	x	↔	x
PBO	↔	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↑
GA	x	x	x	x	x	x	x	↔
IFN B1a 30	↔	x	x	x	x	x	x	x
IFN B1a 44	↔	↔	x	↔	↔	x	↔	x
IFN B1b 250	x	x	x	x	x	x	x	x
pegIFN B1a 125	x	x	x	x	x	x	x	x

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

x brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

7.12 Wyniki porównania pośredniego – populacja ITT

Populacja ITT (szersza od wnioskowanego programu lekowego, nie ograniczona do pacjentów z dużą aktywnością choroby) definiowana była na wejściu do włączonych badań klinicznych jako obecność ≥ 1 rzutu w poprzednim roku lub ≥ 2 rzutów w poprzednich 2 latach.

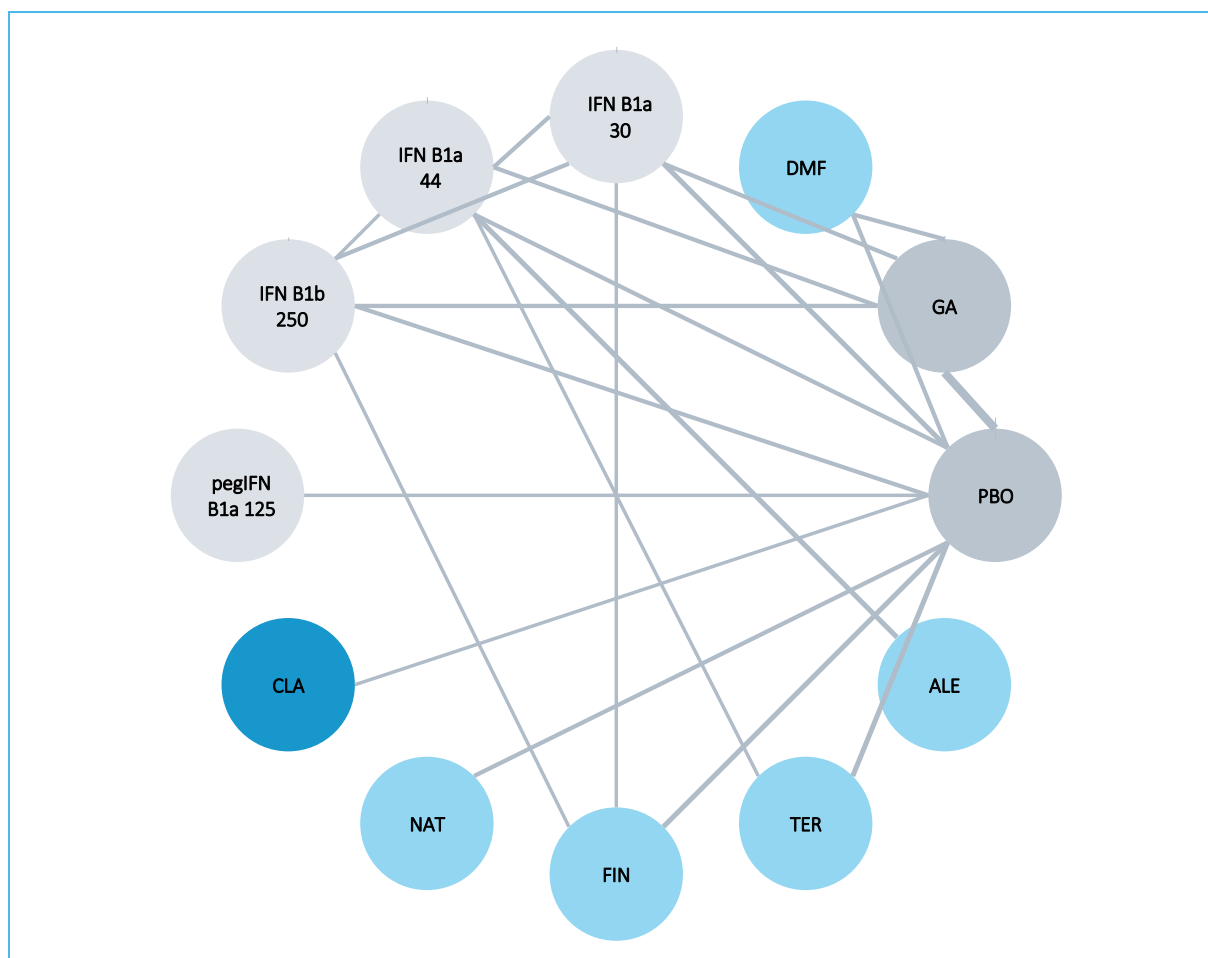
Dla populacji ITT dostępne były dane umożliwiające wykonanie analizy oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów. W porównaniu pośrednim dla populacji ITT można było wykonać obliczenia dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR), 3-miesięcznej i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP i 6mCDP), odsetka pacjentów wolnych od rzutów choroby (RF), jakości życia – na podstawie zmiany wyniku skali EQ-5D i EQ-5D

VAS, a także braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA). Uzyskane wyniki dotyczyły 24-miesięcznego okresu obserwacji. W ocenie bezpieczeństwa wykonano porównanie częstości zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs ogółem), ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs), zakażeń, depresji, zwiększonej aktywności ALT, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVS AEs), AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, częstości wycofania z badania ogółem oraz z powodu AEs, zakończenia leczenia ogółem i z powodu AEs.

7.12.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat sieci porównania pośredniego dla oceny rocznego wskaźnika rzutów (ARR) w populacji ITT. Porównanie kladrybiny w tabletkach możliwe było z każdym wybranym komparatorem aktywnym, a dane pochodziły z 41 badań.

Wykres 32. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); populacja ITT.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim – liczbę zdarzeń (r) i okres ekspozycji (E, w pacjento-latach). W przypadku braku takich danych obliczono je na podstawie wzorów przedstawionych w przypisach do poniższej tabeli.

Tabela 105. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie	Interwencja		Kontrola	
		r	E	r	E
<i>Bornstein 1987</i>	GA vs PBO	16	47	62	46
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	161	272,88	210	250
<i>ECGT</i>	GA vs PBO	61	75,31	91	75,21
<i>GALA</i>	GA vs PBO	290	901	215	445,5
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	22	122	7	28
<i>GATE</i>	GA vs PBO	182	512,26	24	61,88
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	163	569,62	212	561,43
	DMF vs PBO	124	552,99		
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	215	826,92	275	808,82
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	9	24,84	16	24,38
<i>MSCRG</i>	IFN B1a 30 vs PBO	212	316	235	286
<i>IMPROVE</i>	IFN B1a 44 vs PBO	5	35,96	6	18,14
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	318	363	479	364
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	173	207	266	209,2
<i>Knobler 1993</i>	IFN B1b 250 vs PBO	2	2,3	5	2,8
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	116	435,74	181	445,25
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	109	767,1	252	741,1
<i>AFFIRM</i>	NAT vs PBO	294	1338	472	738
<i>Saida 2017</i>	NAT vs PBO	11	21,39	36	20,7
<i>FREEDOMS I</i>	FIN vs PBO	172	955,6	359	897,5
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	131	623,81	246	615
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	13	26,25	27	27
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	128	628,61	246	612,35
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	19	35,31	33	40,85
<i>TEMSO</i>	TER vs PBO	227	613,51	335	620,37
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	177	553,125	296	592
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	97	604,4	70	650,7
<i>Calabrese 2012</i>	IFN B1a 30 vs GA	51	102	52	103
	IFN B1a 44 vs GA	40	101		

Badanie	Porównanie	Interwencja		Kontrola	
		r	E	r	E
REGARD	IFN B1a 44 vs GA	201	669,5	194	669,5
BECOME	pegIFN B1a 125 vs GA	25	67,57	23	69,7
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	814	2260	374	1099,5
EVIDENCE	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	165	304,71	195	304,2
Etemadifar 2006	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	66	60	57	60
	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	65	90		
INCOMIN	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	95	190	126	180
Stępień 2013	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	23	54	21	60
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	89	423,81	179	416,28
REFORMS	IFN B1b 250 vs IFN B1a 44	7	14,61	10	13,92
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	11	113	24	111
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	119	661,11	122	312,82
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	236	907,69	201	386,54
TENERE	TER vs IFN B1a 44	39	144,44	29	126,09
GOLDEN	FIN vs IFN B1b 250	19	156	27	70,5

r – liczba zdarzeń w danym okresie (rzutów); E – okres ekspozycji (pacjento-lata);
E = N*okres obserwacji; r = ARR*E.

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ARR zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

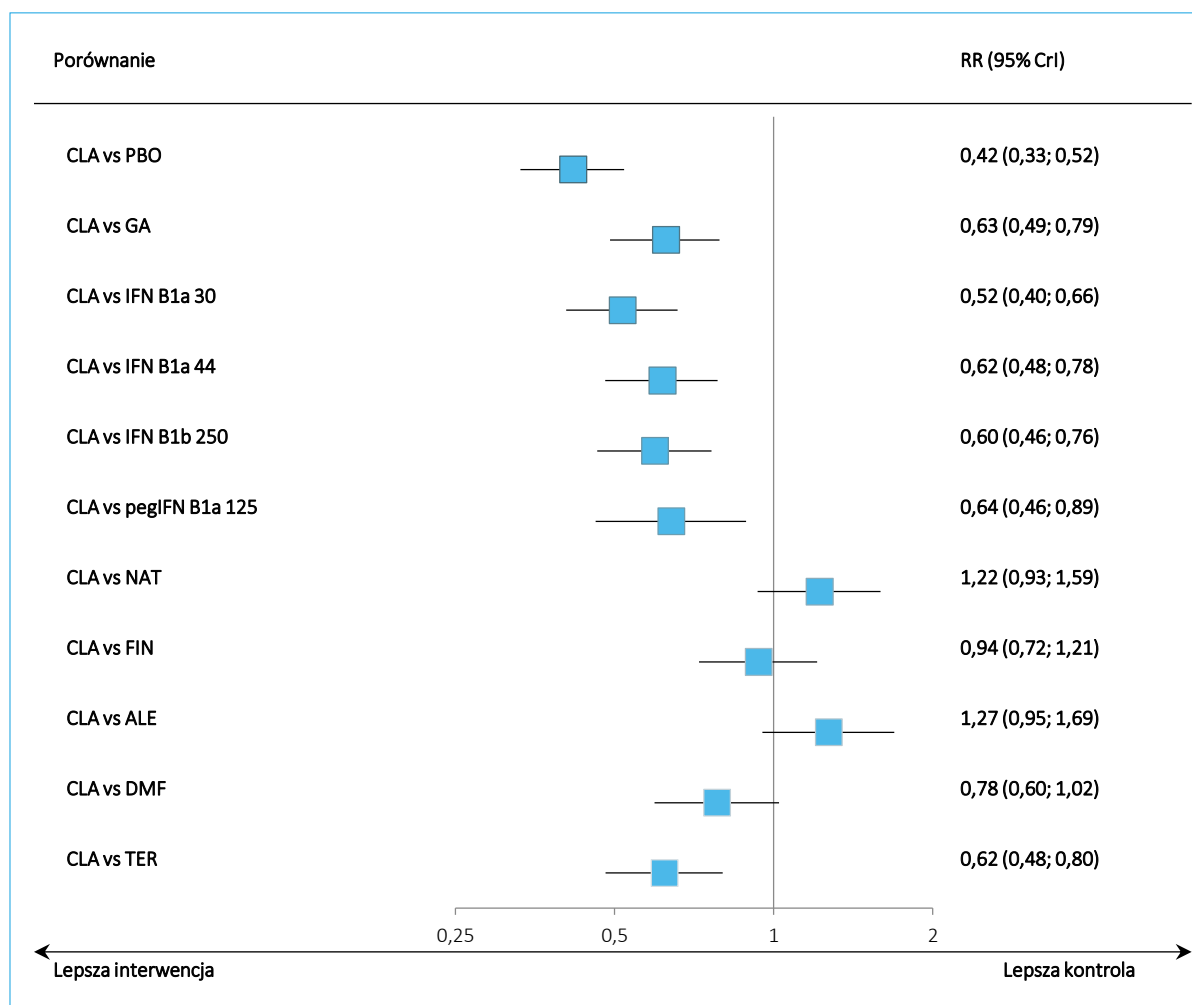
Tabela 106. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 669,758	Model random DIC = 672,037
CLA vs PBO	0,42 (0,33; 0,52)	0,42 (0,32; 0,54)
CLA vs GA	0,63 (0,49; 0,79)	0,63 (0,48; 0,82)
CLA vs IFN B1a 30	0,52 (0,40; 0,66)	0,52 (0,40; 0,69)
CLA vs IFN B1a 44	0,62 (0,48; 0,78)	0,62 (0,47; 0,82)
CLA vs IFN B1b 250	0,60 (0,46; 0,76)	0,60 (0,45; 0,80)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,64 (0,46; 0,89)	0,64 (0,44; 0,92)
CLA vs NAT	1,22 (0,93; 1,59)	1,23 (0,90; 1,69)
CLA vs FIN	0,94 (0,72; 1,21)	0,94 (0,72; 1,26)

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 669,758	Model random DIC = 672,037
CLA vs ALE	1,27 (0,95; 1,69)	1,28 (0,92; 1,77)
CLA vs DMF	0,78 (0,60; 1,02)	0,78 (0,57; 1,06)
CLA vs TER	0,62 (0,48; 0,80)	0,62 (0,46; 0,83)

Porównanie kladrybiny w tabletkach z natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem oraz fumaranem dimetylu nie wykazało istotnych statystycznie różnic we wpływie na redukcję rocznego wskaźnika rzutów. Natomiast w porównaniu do placebo, w grupie kladrybiny w tabletkach, roczny wskaźnik rzutów był znamienne niższy: RR = 0,42 (95% CrI: 0,33; 0,52). Podobnie, istotnie mniejsze prawdopodobieństwo rzutów odnotowano w porównaniu kladrybiny w tabletkach z octanem glatirameru, HR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,79), z teryflunomidem, HR = 0,62 (95% CrI: 0,48; 0,80) oraz z każdym z ocenianych interferonów (HR w zakresie od 0,52 do 0,64).

Wykres 33. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



Analiza wrażliwości

Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której w obliczeniach nie uwzględniono publikacji *Stępień 2013*, porównującej interferon beta-1a w dawce 30 µg z interferonem beta-1b w dawce 250 µg. W badaniu tym około 50% chorych nie ukończyło zaplanowanego leczenia. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

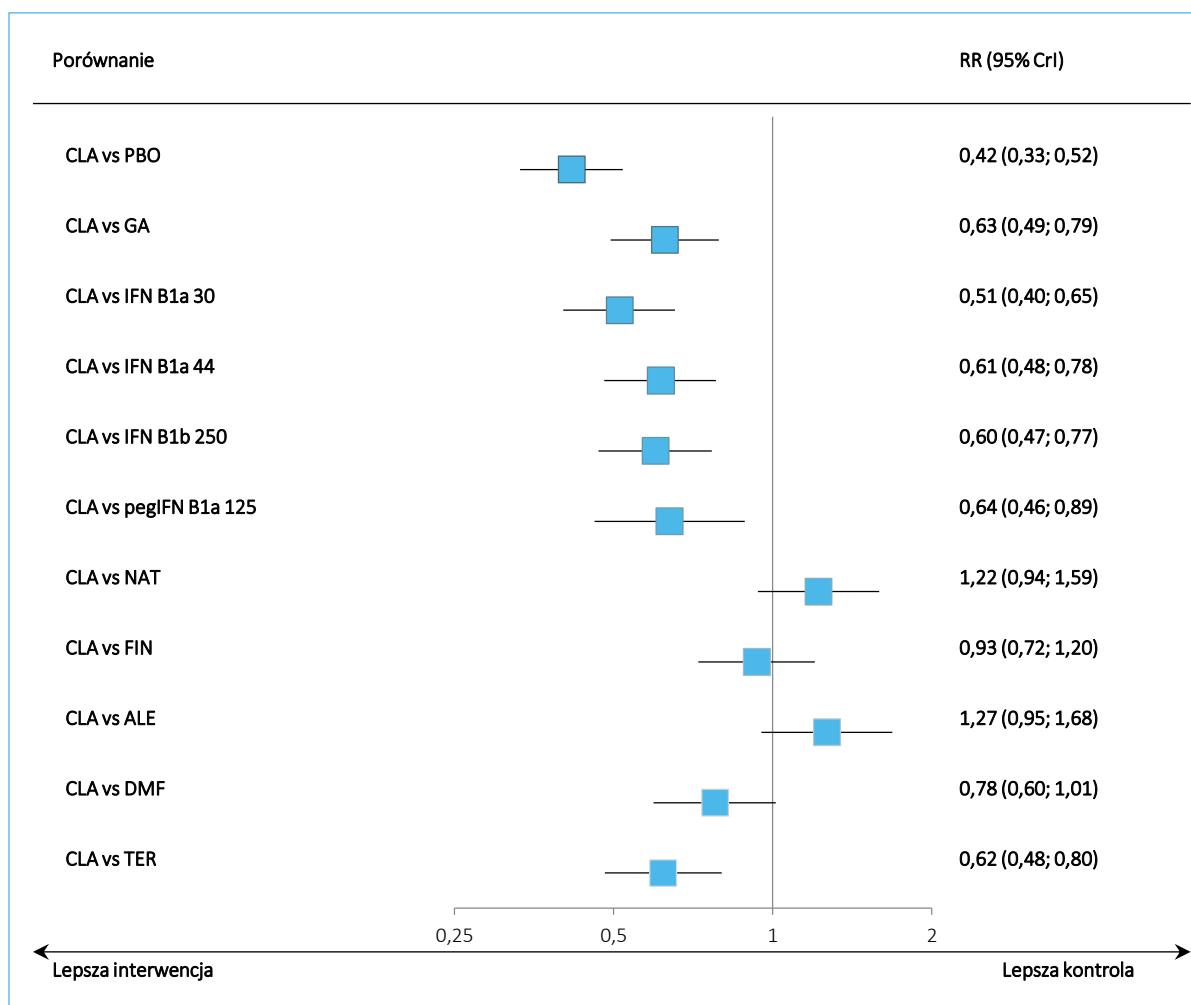
Tabela 107. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 656,930	Model random DIC = 657,796
CLA vs PBO	0,42 (0,33; 0,52)	0,42 (0,32; 0,53)
CLA vs GA	0,63 (0,49; 0,79)	0,63 (0,48; 0,81)

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 656,930	Model random DIC = 657,796
CLA vs IFN B1a 30	0,51 (0,40; 0,65)	0,52 (0,39; 0,67)
CLA vs IFN B1a 44	0,61 (0,48; 0,78)	0,62 (0,47; 0,80)
CLA vs IFN B1b 250	0,60 (0,47; 0,77)	0,60 (0,45; 0,79)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,64 (0,46; 0,89)	0,64 (0,45; 0,90)
CLA vs NAT	1,22 (0,94; 1,59)	1,24 (0,90; 1,66)
CLA vs FIN	0,93 (0,72; 1,20)	0,95 (0,71; 1,26)
CLA vs ALE	1,27 (0,95; 1,68)	1,27 (0,92; 1,74)
CLA vs DMF	0,78 (0,60; 1,01)	0,78 (0,58; 1,05)
CLA vs TER	0,62 (0,48; 0,80)	0,62 (0,46; 0,82)

Analiza wrażliwości dała podobne wyniki co analiza główna, a wykluczenie badania *Stępień 2013* nie miało widocznego wpływu na wyniki, nie zmieniając wnioskowania płynącego z analizy głównej. Wyniki analizy wrażliwości podsumowano na wykresie poniżej.

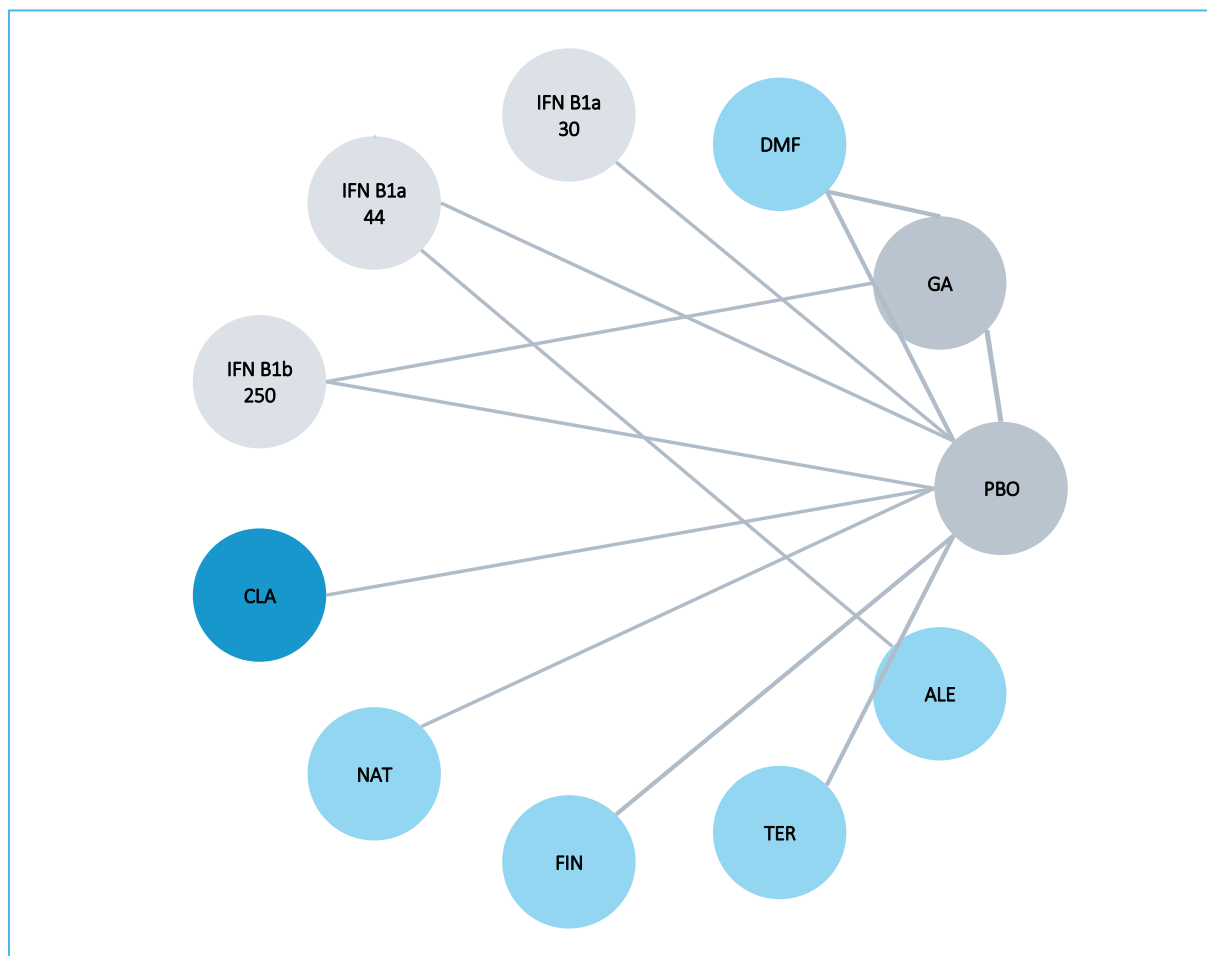
Wykres 34. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.2 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach

Poniższy wykres prezentuje schemat sieci porównania pośredniego poszczególnych interwencji dla oceny odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji. Porównanie wykonano na podstawie danych z 15 badań, które wymieniono w tabeli poniżej.

Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim, czyli liczbę chorych z 3mCDP w okresie 24 miesięcy obserwacji.

Tabela 108. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	Okres obserwacji [lata]
<i>Bornstein 1987</i>	GA vs PBO	5/25 (20,00%)	11/25 (44,00%)	2
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	27/125 (21,60%)	31/126 (24,60%)	2
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	56/360 (15,56%)	62/363 (17,08%)	2
	DMF vs PBO	47/362 (12,98%)		
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	47/447 (10,51%)	60/450 (13,33%)	2
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	47/184 (25,54%)	68/187 (36,36%)	2
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	43/124 (34,68%)	56/123 (45,53%)	2

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	Okres obserwacji [lata]
CLARITY	CLA vs PBO	65/433 (15,01%)	103/437 (23,57%)	2
AFFIRM	NAT vs PBO	107/627 (17,07%)	91/315 (28,89%)	2
FREEDOMS	FIN vs PBO	75/425 (17,65%)	101/418 (24,16%)	2
FREEDOMS II	FIN vs PBO	91/358 (25,42%)	103/355 (29,01%)	2
DEFINE	DMF vs PBO	57/411 (13,87%)	89/410 (21,71%)	2
TEMPO	TER vs PBO	72/359 (20,06%)	99/363 (27,27%)	2
TOWER	TER vs PBO	58/372 (15,59%)	76/389 (19,54%)	2
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	244/897 (27,20%)	92/448 (20,54%)	2
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	11/113 (9,73%)	24/111 (21,62%)	2

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 3mCDP po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela, ponadto przedstawiono je graficznie na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

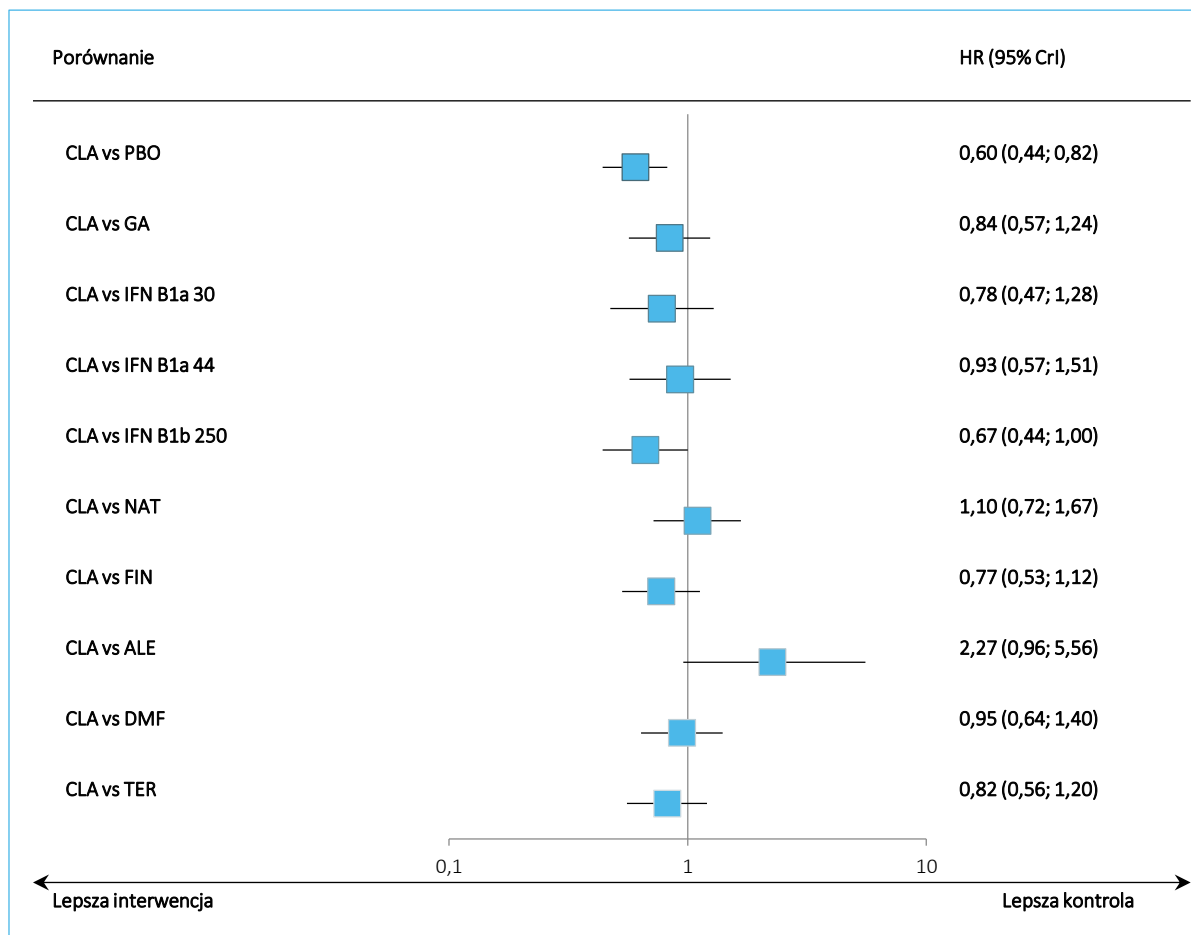
Tabela 109. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 229,648	Model random DIC = 231,257
CLA vs PBO	0,60 (0,44; 0,82)	0,60 (0,36; 1,00)
CLA vs GA	0,84 (0,57; 1,24)	0,85 (0,47; 1,58)
CLA vs IFN B1a 30	0,78 (0,47; 1,28)	0,78 (0,37; 1,66)
CLA vs IFN B1a 44	0,93 (0,57; 1,51)	0,93 (0,44; 1,98)
CLA vs IFN B1b 250	0,67 (0,44; 1,00)	0,69 (0,37; 1,36)
CLA vs NAT	1,10 (0,72; 1,67)	1,10 (0,55; 2,24)
CLA vs FIN	0,77 (0,53; 1,12)	0,78 (0,42; 1,45)
CLA vs ALE	2,27 (0,96; 5,56)	2,28 (0,75; 7,11)
CLA vs DMF	0,95 (0,64; 1,40)	0,95 (0,51; 1,79)
CLA vs TER	0,82 (0,56; 1,20)	0,82 (0,44; 1,55)

W populacji ITT, ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach obserwacji nie różniło się znacząco pomiędzy kładrybiną, a pozostałymi aktywnymi komparatorami uwzględnianymi w obliczeniach. Natomiast ryzyko wystąpienia 3mCDP w danym okresie

obserwacji było o 40% mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: HR = 0,60 (95% CrI: 0,44; 0,82).

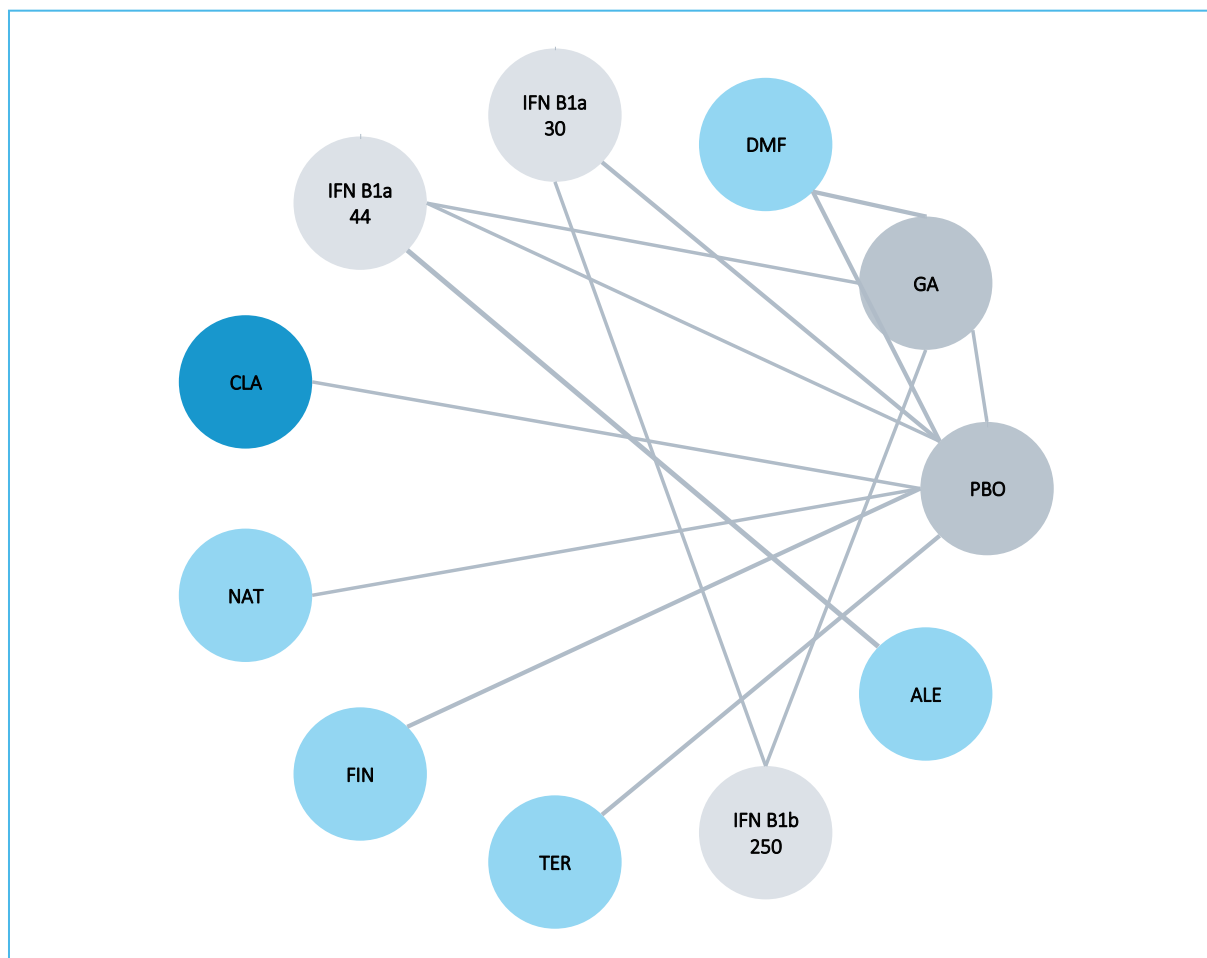
Wykres 36. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.3 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach

Ocena 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP), po 24 miesiącach obserwacji, wykonana została na podstawie danych z 17 badań, które zebrano w tabeli poniżej. Wykres poniżej prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy tego punktu końcowego.

Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim, liczby chorych z 6mCDP w okresie 24 miesięcy obserwacji.

Tabela 110. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	Okres obserwacji [lata]
CONFIRM	GA vs PBO	38/360 (10,56%)	45/363 (12,40%)	2
	DMF vs PBO	28/362 (7,73%)		2
BRAVO	IFN B1a 30 vs PBO	35/447 (7,83%)	46/450 (10,22%)	2
MSCRG	IFN B1a 30 vs PBO	35/158 (22,15%)	50/143 (34,97%)	2
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	80/184 (43,48%)	113/187 (60,43%)	2
CLARITY	CLA vs PBO	41/433 (9,47%)	73/437 (16,70%)	2
AFFIRM	NAT vs PBO	69/627 (11,00%)	72/315 (22,86%)	2
FREEDOMS	FIN vs PBO	53/425 (12,47%)	79/418 (18,90%)	2

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	Okres obserwacji [lata]
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	49/358 (13,69%)	63/355 (17,75%)	2
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	52/411 (12,65%)	69/410 (16,83%)	2
<i>TEMSO</i>	TER vs PBO	49/359 (13,65%)	68/363 (18,73%)	2
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	43/372 (11,56%)	46/389 (11,83%)	2
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	45/386 (11,66%)	33/378 (8,73%)	2
<i>BECOME</i>	pegIFN B1a 125 vs GA	4/36 (11,11%)	6/39 (15,38%)	2
<i>INCOMIN</i>	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	13/96 (13,54%)	28/92 (30,43%)	2
<i>CAMMS223</i>	ALE vs IFN B1a 44	4/113 (3,54%)	19/111 (17,12%)	2
<i>CARE-MS I</i>	ALE vs IFN B1a 44	30/386 (7,77%)	21/195 (10,77%)	2
<i>CARE-MS II</i>	ALE vs IFN B1a 44	54/436 (12,39%)	43/231 (18,61%)	2

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 3mCDP, po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

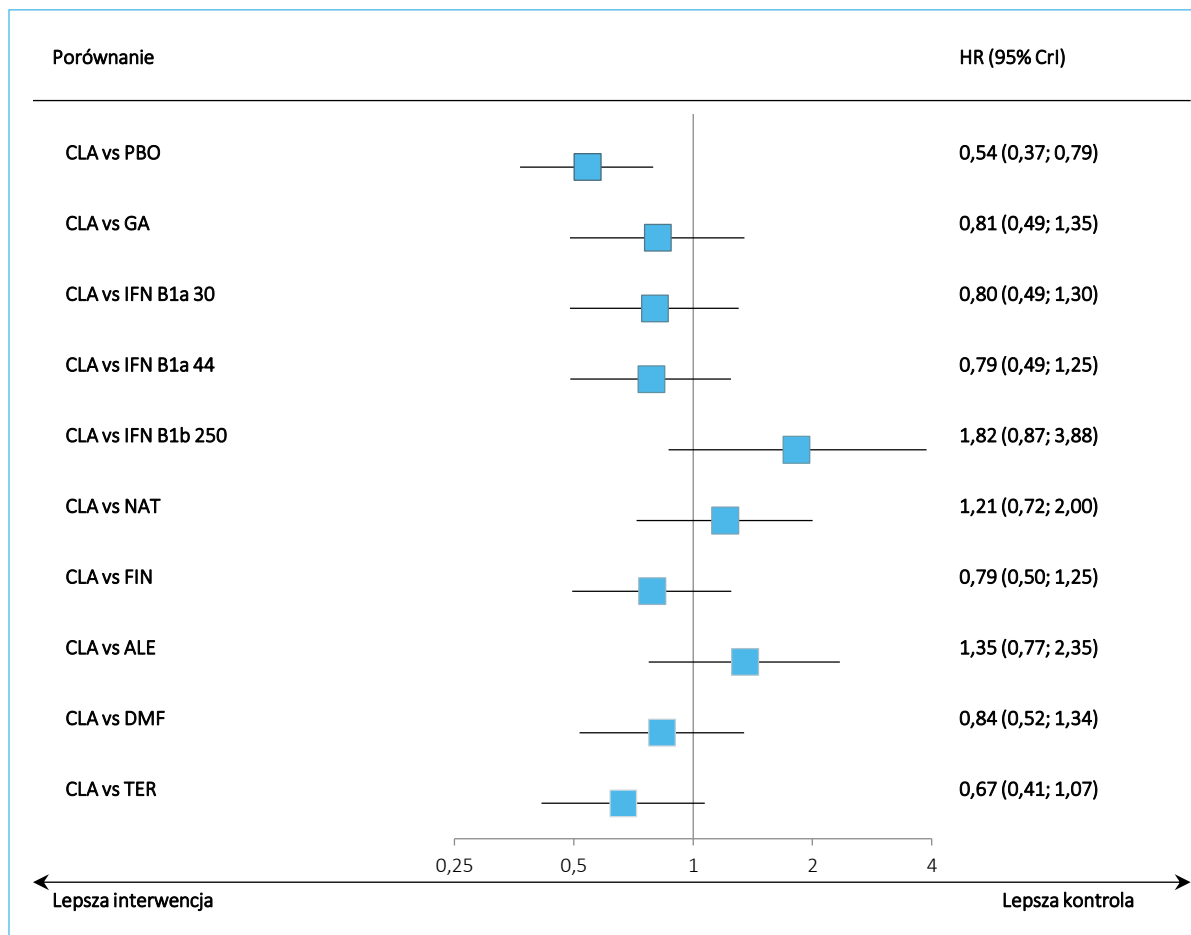
Tabela 111. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 251,118	Model random DIC = 251,951
CLA vs PBO	0,54 (0,37; 0,79)	0,54 (0,28; 1,05)
CLA vs GA	0,81 (0,49; 1,35)	0,81 (0,36; 1,87)
CLA vs IFN B1a 30	0,80 (0,49; 1,30)	0,79 (0,34; 1,75)
CLA vs IFN B1a 44	0,79 (0,49; 1,25)	0,76 (0,32; 1,74)
CLA vs IFN B1b 250	1,82 (0,87; 3,88)	1,73 (0,60; 4,90)
CLA vs NAT	1,21 (0,72; 2,00)	1,20 (0,48; 3,01)
CLA vs FIN	0,79 (0,50; 1,25)	0,79 (0,35; 1,76)
CLA vs ALE	1,35 (0,77; 2,35)	1,38 (0,55; 3,73)
CLA vs DMF	0,84 (0,52; 1,34)	0,85 (0,38; 1,95)
CLA vs TER	0,67 (0,41; 1,07)	0,66 (0,29; 1,48)

W populacji ITT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, po 24 miesiącach obserwacji pomiędzy kładrybiną, a pozostawieniem bez leczenia.

stałymi aktywnymi interwencjami. Natomiast porównanie z placebo wskazało na istotną korzyść ze stosowania kladrybiny w tabletkach – wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia 6mCDP w danym okresie obserwacji: HR = 0,54 (95% CrI: 0,37; 0,79).

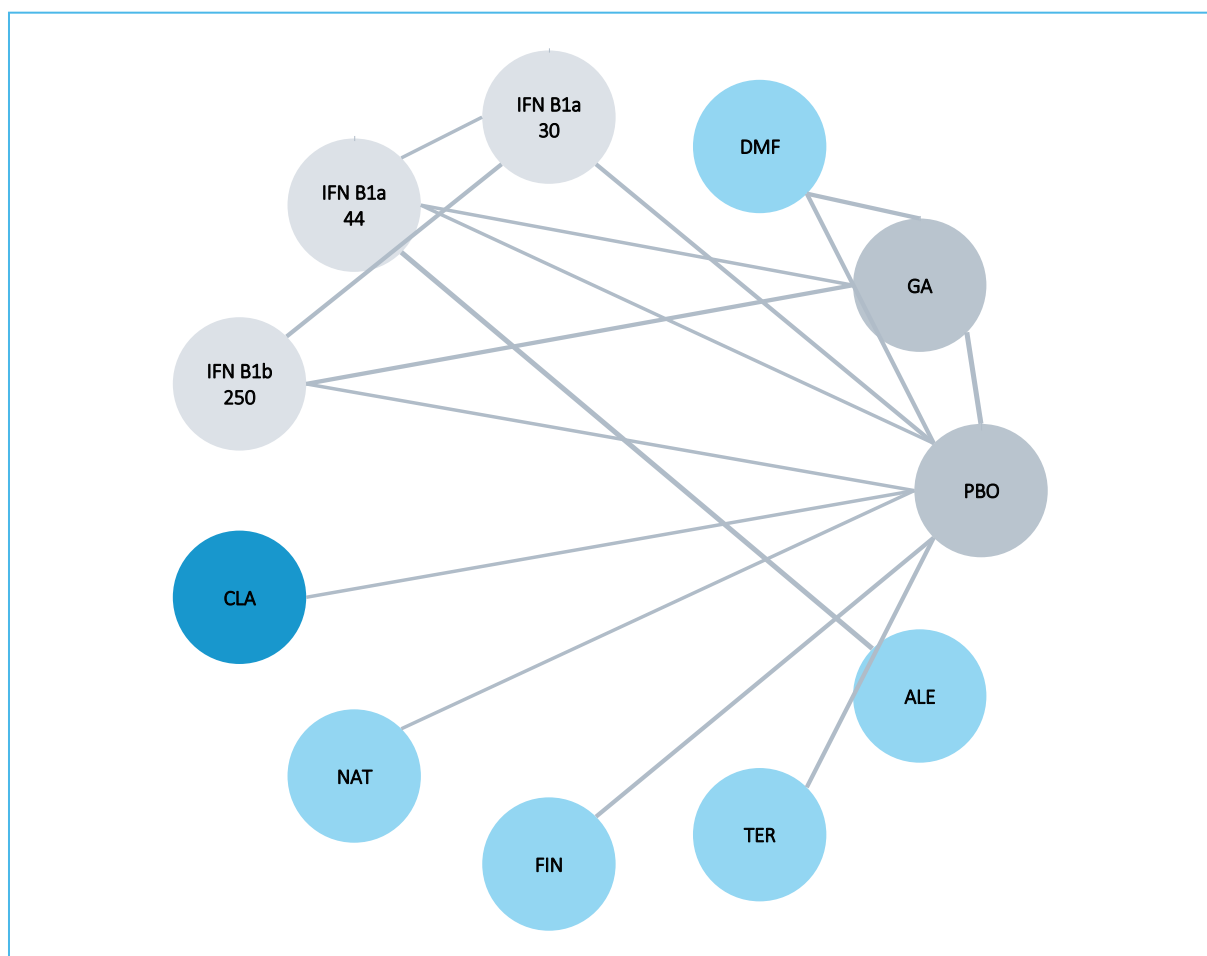
Wykres 38. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.4 Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach

W populacji ITT ocena liczby chorych wolnych od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach obserwacji możliwa była na podstawie 22 badań – podsumowanie sieci zależności między tymi próbami, oraz dane wyjściowe wykorzystane w każdej z nich zestawiano na wykresie oraz w tabeli poniżej.

Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dotyczące liczby chorych wolnych od rzutów choroby po 24 miesiącach obserwacji.

Tabela 112. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Bornstein 1987</i>	GA vs PBO	14/25 (56,00%)	6/25 (24,00%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	42/125 (33,60%)	34/126 (26,98%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	238/350 (68,00%)	214/363 (58,95%)
	DMF vs PBO	255/359 (71,03%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	308/447 (68,90%)	276/450 (61,33%)
<i>MSCRG</i>	IFN B1a 30 vs PBO	32/158 (20,25%)	23/143 (16,08%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	59/184 (32,07%)	30/187 (16,04%)
<i>INFB MS</i>	INF B1b 250 vs PBO	36/124 (29,03%)	18/123 (14,63%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
CLARITY	CLA vs PBO	327/433 (75,52%)	237/437 (54,23%)
AFFIRM	NAT vs PBO	418/627 (66,67%)	129/315 (40,95%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	299/425 (70,35%)	191/418 (45,69%)
FREEDOMS II	FIN vs PBO	265/358 (74,02%)	200/355 (56,34%)
DEFINE	DMF vs PBO	312/411 (75,91%)	237/410 (57,80%)
TEMISO	TER vs PBO	217/359 (60,45%)	179/363 (49,31%)
TOWER	TER vs PBO	211/372 (56,72%)	182/389 (46,79%)
REGARD	IFN B1a 44 vs GA	239/386 (61,92%)	234/378 (61,90%)
BECOME	pegIFN B1a 125 vs GA	19/36 (52,78%)	28/39 (71,79%)
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	520/897 (57,97%)	262/448 (58,48%)
Etemadifar 2006	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	6/30 (20,00%)	17/30 (56,67%)
	INF B1b 250 vs IFN B1a 30	13/30 (43,33%)	
INCOMIN	INF B1b 250 vs IFN B1a 30	49/96 (51,04%)	33/92 (35,87%)
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	89/113 (78,76%)	67/111 (60,36%)
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	292/386 (75,65%)	110/195 (56,41%)
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	279/436 (63,99%)	94/231 (40,69%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny RF zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

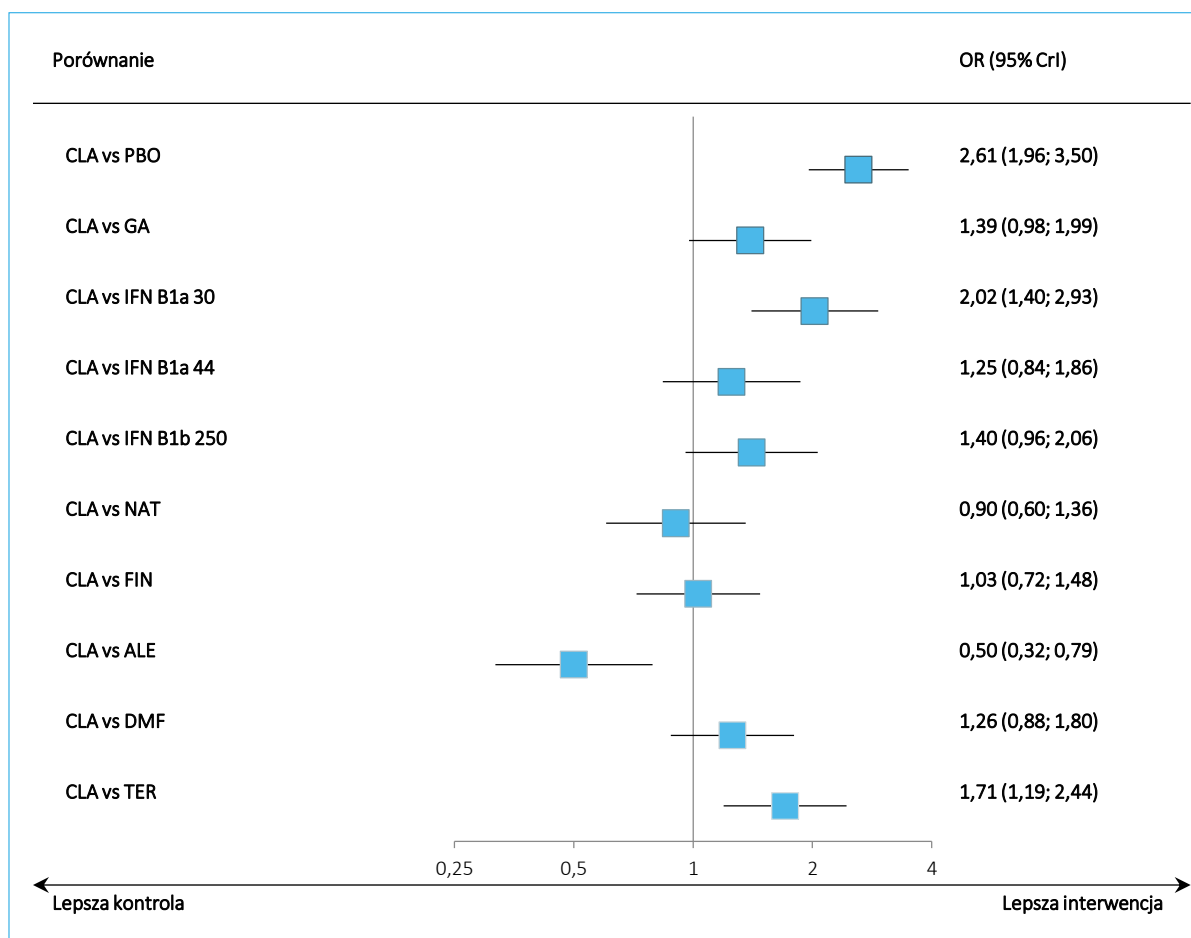
Tabela 113. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 336,616	Model random DIC = 338,376
CLA vs PBO	2,61 (1,96; 3,50)	2,61 (1,78; 3,82)
CLA vs GA	1,39 (0,98; 1,99)	1,37 (0,86; 2,17)
CLA vs IFN B1a 30	2,02 (1,40; 2,93)	2,04 (1,29; 3,28)
CLA vs IFN B1a 44	1,25 (0,84; 1,86)	1,21 (0,71; 1,98)
CLA vs IFN B1b 250	1,40 (0,96; 2,06)	1,39 (0,85; 2,26)
CLA vs NAT	0,90 (0,60; 1,36)	0,91 (0,53; 1,54)
CLA vs FIN	1,03 (0,72; 1,48)	1,03 (0,65; 1,64)

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 336,616	Model random DIC = 338,376
CLA vs ALE	0,50 (0,32; 0,79)	0,49 (0,27; 0,85)
CLA vs DMF	1,26 (0,88; 1,80)	1,25 (0,78; 1,99)
CLA vs TER	1,71 (1,19; 2,44)	1,70 (1,07; 2,73)

W populacji ITT, porównanie kladrybiny w tabletkach z natalizumabem, fingolimodem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, interferonem beta-1a w dawce 44 µg oraz interferonem beta-1b nie wykazało znamienych różnic w ocenie odsetka chorych wolnych od rzutów choroby. Natomiast szansa wystąpienia tego punktu końcowego (RF) w grupie kladrybiny w tabletkach była istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu do alemtuzumabu w okresie 24 miesięcy obserwacji, OR = 0,50 (95% CrI: 0,32; 0,79). W przypadku porównania z placebo iloraz szans wyniósł 2,61 (95% CrI: 1,69; 3,50) wskazując na istotną korzyść ze stosowania kladrybiny w tabletkach. Również w porównaniu z teryflunomidem oraz interferonem beta-1a w dawce 30 µg, kladrybina w tabletkach istotnie zwiększała szansę pozostania bez nawrotu choroby, odpowiednio OR = 1,71 (95% CrI: 1,19; 2,44) oraz OR = 2,02 (95% CrI: 1,40; 2,93).

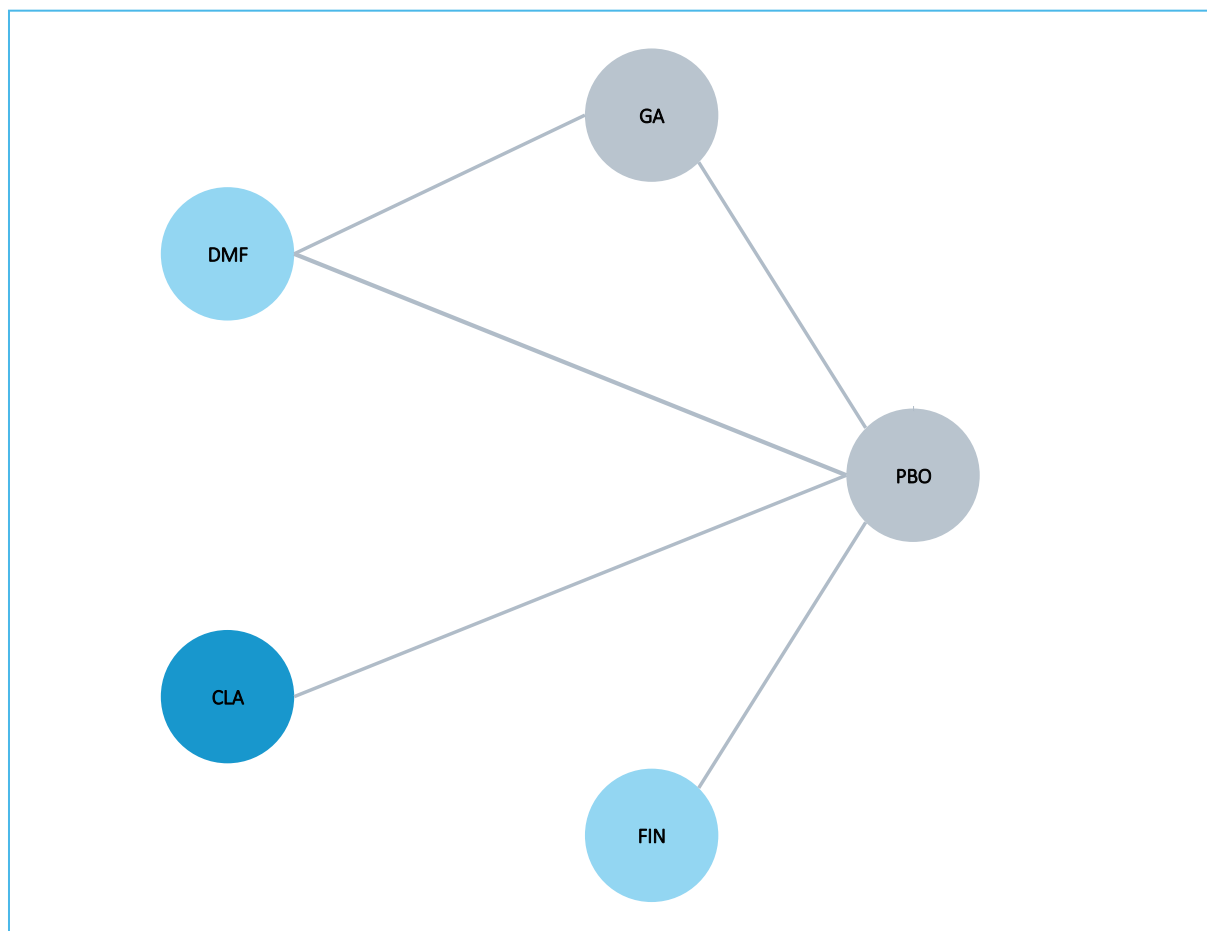
Wykres 40. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.5 Zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach

Zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowej przedstawiona była tylko w 4 badaniach: *CONFIRM*, *CLARITY* i *FREEDOMS II*, *DEFINE*. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenionymi w tych próbach przedstawia poniższy wykres.

Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w porównaniu pośrednim: liczbę chorych w grupie (N), średnią zmianę wyniku (mn) i jej błąd standardowy (se) obliczany na podstawie odchylenia standardowego (sd), według wzoru podanego w przypisach do tabeli.

Tabela 114. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja				Kontrola			
		N	mn	sd	se*	N	mn	sd	se*
CONFIRM	GA vs PBO	350	0	0,2	0,01069045	363	0	0,2	0,010497278
	DMF vs PBO	359	0,01	0,21	0,011083376				
CLARITY	CLA vs PBO	317	0,00	0,20	0,01123312	305	0,00	0,20	0,01145197
FREEDOMS II	FIN vs PBO	358	-0,02	0,20	0,01057033	355	0,00	0,23	0,01220713
DEFINE	DMF vs PBO	410	0	0,2	0,0098773	408	-0,01	0,2	0,00990148

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

mn – średnia zmiana wyniku, sd – odchylenie standardowe mn, se – błąd standardowy zmiany mn;
se =sd/√N.

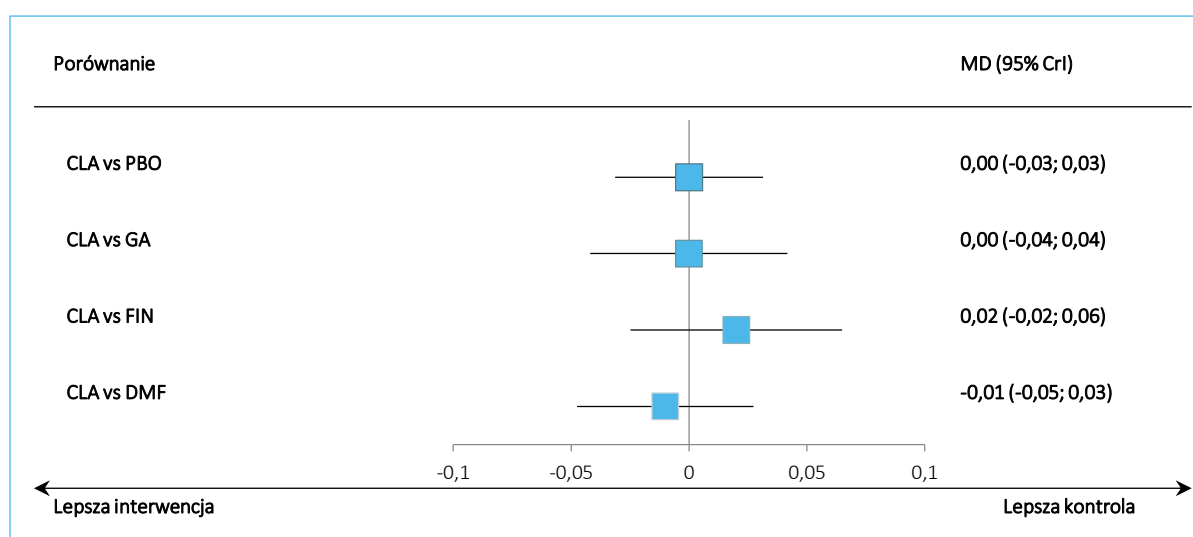
W obliczeniach porównania pośredniego dla danego punktu końcowego wykorzystano model dla danych ciągłych. Rozpatrywana w tym modelu zmienna losowa ma rozkład normalny, a funkcją wiążącą w modelu uogólnionej regresji liniowej jest funkcja identycznościowa. Za lepiej dopasowujący obserwowane dane uznano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 115. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = -48,943	Model random DIC = -47,248
CLA vs PBO	0,00 (-0,03; 0,03)	0,00 (-5,84; 5,87)
CLA vs GA	0,00 (-0,04; 0,04)	-0,01 (-8,16; 8,04)
CLA vs FIN	0,02 (-0,02; 0,06)	0,02 (-8,19; 8,20)
CLA vs DMF	-0,01 (-0,05; 0,03)	-0,01 (-7,27; 7,19)

W populacji ITT, po 24 miesiącach obserwacji w grupie kładrybiny w tabletkach i placebo stwierdzono porównywalną zmianę wyniku skali EQ-5D. Porównanie kładrybiny w tabletkach z fingolimodem liczbowo wskazywało na lekką przewagę kładrybiny w tabletkach, ale średnia różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Podobnie, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w porównaniu kładrybiny w tabletkach z octanem glatirameru oraz fumaranem dimetylu.

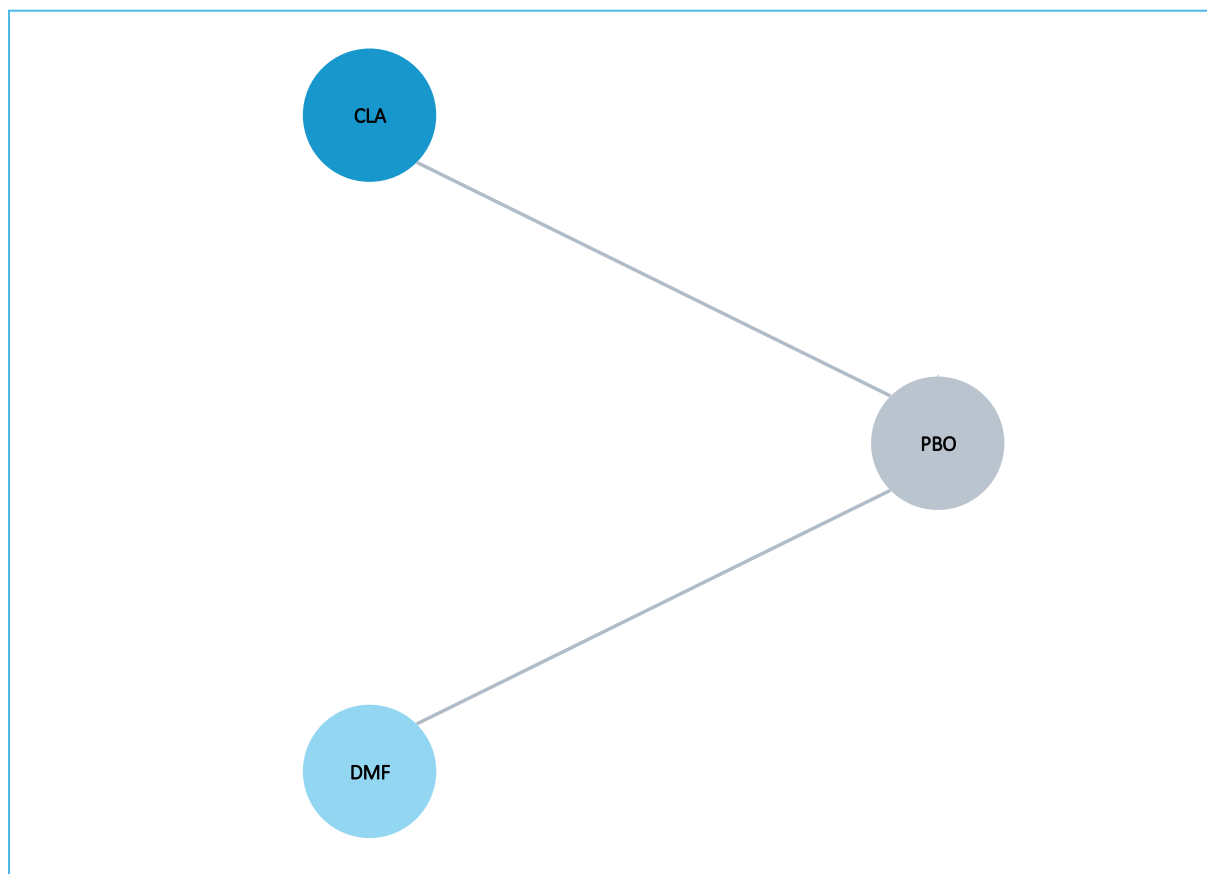
Wykres 42. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D CFB po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.6 Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach

Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowej przedstawiona była tylko w 2 badaniach: *CLARITY* oraz *DEFINE* umożliwiając wykonanie porównania pośredniego dla kładrybiny w tabletkach i fumaranu dimetylu. Zależność między uwzględnionymi badaniami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w porównaniu pośrednim, liczbę chorych w grupie (N), średnią zmianę wyniku (mn) i jej błąd standardowy (se) obliczany na podstawie odchylenia standardowego (sd), według wzoru podanego w przypisach do tabeli.

Tabela 116. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja				Kontrola			
		N	mn	sd	se*	N	mn	sd	se*
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	310	0,1	16,5	0,93713703	281	-1,2	17,1	1,02010048
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	403	0,42	15,88	0,791039144	396	-3,29	15,88	0,79800003

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 mn – średnia zmiana wyniku, sd – odchylenie standardowe mn, se – błąd standardowy zmiany mn;
 se =sd/√N.

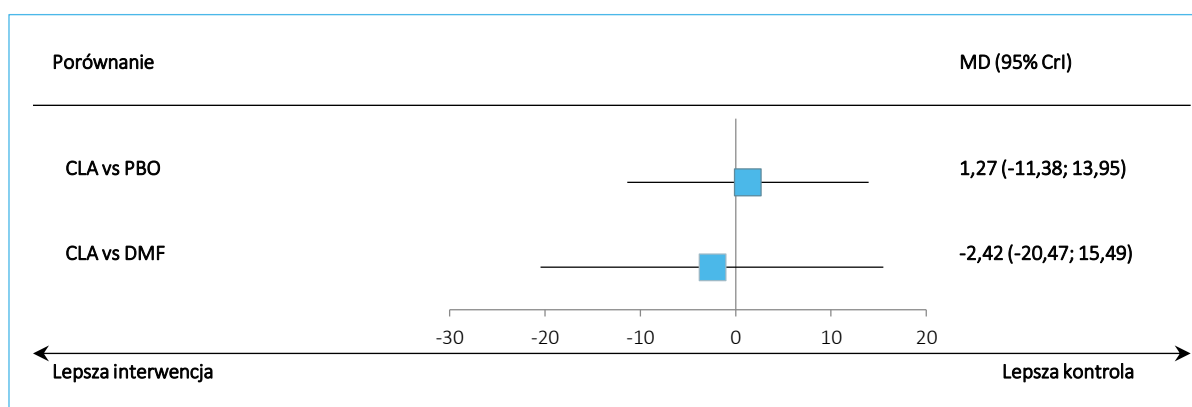
W obliczeniach porównania pośredniego dla danego punktu końcowego wykorzystano model dla danych ciągłych. Rozpatrywana w tym modelu zmienna losowa ma rozkład normalny, a funkcją wiążącą w modelu uogólnionej regresji liniowej jest funkcja identycznościowa. Za lepiej dopasowany model uznano model efektów losowych (*random*).

Tabela 117. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 14,329	Model random DIC = 14,320
CLA vs PBO	1,30 (-1,42; 4,01)	1,27 (-11,38; 13,95)
CLA vs DMF	-2,41 (-5,92; 1,09)	-2,42 (-20,47; 15,49)

W przeprowadzonych porównaniach nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między analizowanymi grupami.

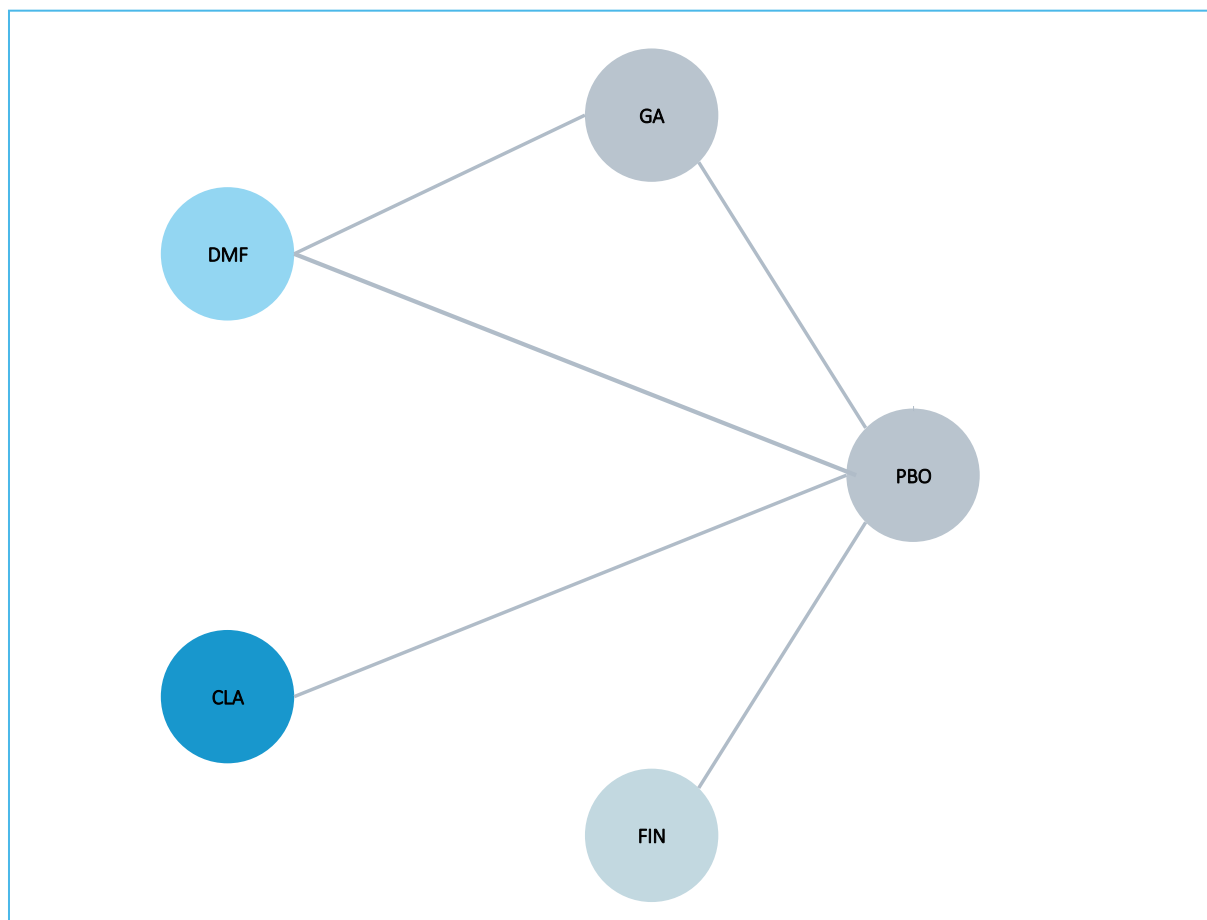
Wykres 44. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.7 Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach

Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowej przedstawiona była tylko w 4 badaniach: *CONFIRM*, *CLARITY* i *FREEDOMS II*, *DEFINE*. Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności tworzoną przez interwencje uwzględniane w tych badaniach.

Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w porównaniu pośrednim, liczbę chorych w grupie (N), średnią zmianę wyniku (mn) i jej błąd standardowy (se) obliczany na podstawie odchylenia standardowego (sd), według wzoru podanego w przypisach do tabeli.

Tabela 118. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja				Kontrola			
		N	mn	sd	se*	N	mn	sd	se*
CONFIRM	GA vs PBO	350	1,04	19,26	1,0294903	363	-2,39	17,86	0,937406892
	DMF vs PBO	359	-1,64	17,94	0,94683699				
CLARITY	CLA vs PBO	317	0,8	17,6	0,98851448	302	-3,5	19,2	1,10483585
FREEDOMS II	FIN vs PBO	358	0,04	15,04	0,7948887	355	-0,67	15,21	0,80726298
DEFINE	DMF vs PBO	410	-0,28	15,7	0,77536773	408	-4,23	17,8	0,88123131

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

mn – średnia zmiana wyniku, sd – odchylenie standardowe mn, se – błąd standardowy zmiany mn;

se =sd/√N.

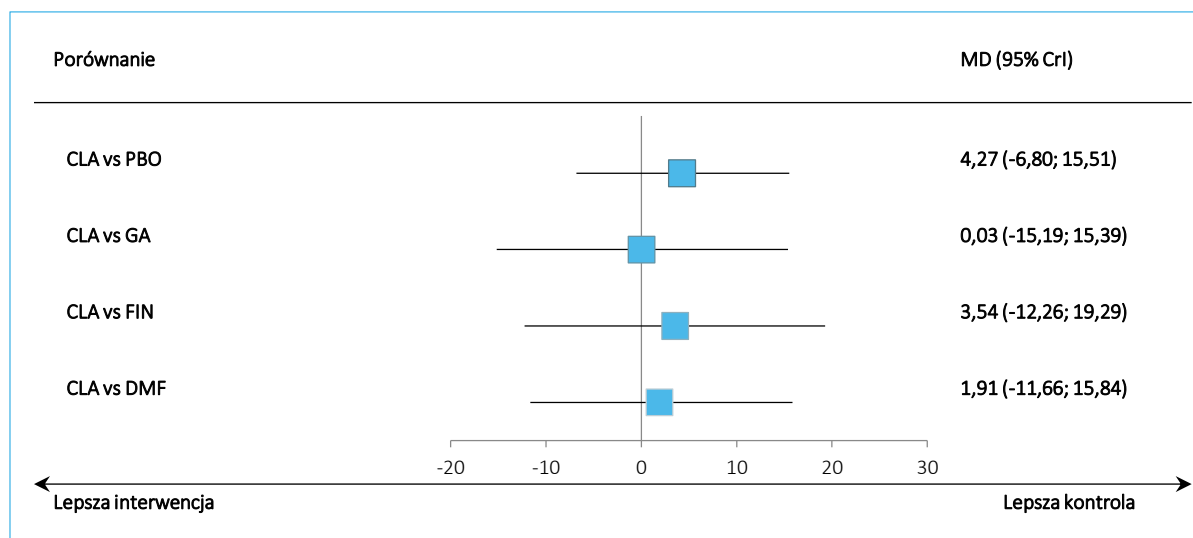
W obliczeniach porównania pośredniego dla danego punktu końcowego wykorzystano model dla danych ciągłych. Rozpatrywana w tym modelu zmienna losowa ma rozkład normalny, a funkcją wiążącą w modelu uogólnionej regresji liniowej jest funkcja identycznościowa. Za lepiej dopasowany model uznano model efektów losowych (*random*).

Tabela 119. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 34,138	Model random DIC = 32,996
CLA vs PBO	4,30 (1,40; 7,19)	4,27 (-6,80; 15,51)
CLA vs GA	-0,02 (-3,91; 3,84)	0,03 (-15,19; 15,39)
CLA vs FIN	3,59 (-0,07; 7,26)	3,54 (-12,26; 19,29)
CLA vs DMF	1,74 (-1,64; 5,12)	1,91 (-11,66; 15,84)

W przeprowadzonych porównaniach nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między analizowanymi grupami.

Wykres 46. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.8 Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) po 24 miesiącach

Ocena braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) w okresie 24 miesięcy dla populacji ITT wykonana została na podstawie danych z 6 badań: *CONFIRM*, *CLARITY* i *AFFIRM*, *ADVAN-*

CE, DEFINE oraz TEMSO. Sieć zależności między interwencjami ocenianymi w tych próbach przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla odsetka chorych uzyskujących brak aktywności choroby (NEDA) po 24 miesiącach; populacja ITT.

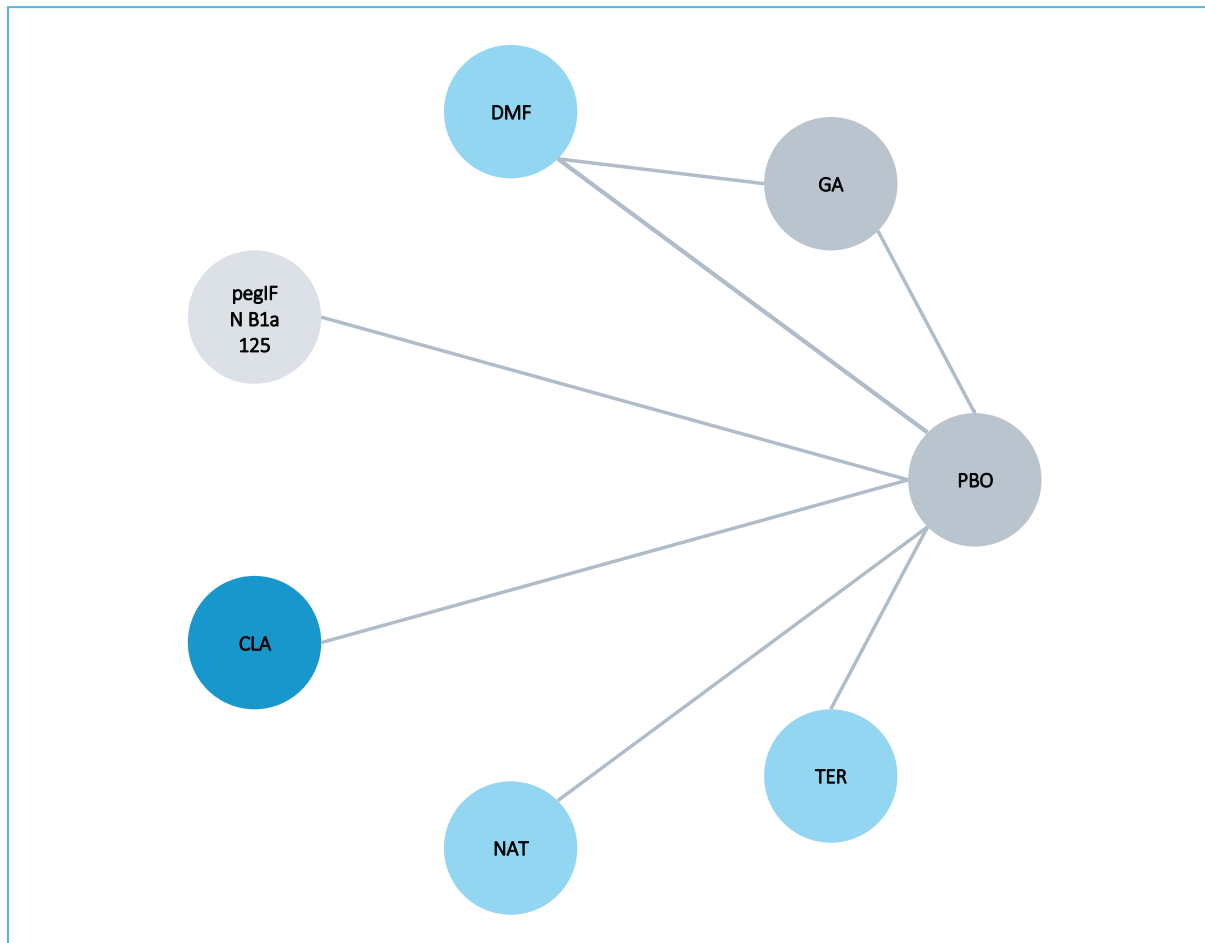


Tabela poniżej zawiera dane wyjściowe z badań dotyczące liczby chorych uzyskujących status NEDA po 24 miesiącach obserwacji.

Tabela 120. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
CONFIRM	GA vs PBO	231/360 (64,17%)	207/363 (57,02%)
	DMF vs PBO	248/362 (68,51%)	
ADVANCE	pegIFN B1a 125 vs PBO	158/466 (33,90%)	73/484 (15,10%)
CLARITY	CLA vs PBO	174/433 (40,18%)	55/437 (12,59%)
AFFIRM	NAT vs PBO	220/627 (35,09%)	22/315 (6,98%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
DEFINE	DMF vs PBO	43/176 (24,43%)	25/180 (13,89%)
TEMPO	TER vs PBO	101/359 (28,13%)	52/363 (14,33%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny NEDA zawiera poniższa tabela, ponadto przedstawiono je graficznie na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 121. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 101,502	Model random DIC = 102,543
CLA vs PBO	4,70 (3,35; 6,65)	4,68 (0,66; 32,33)
CLA vs GA	3,40 (2,18; 5,35)	3,33 (0,24; 46,48)
CLA vs pegIFN B1a 125	1,62 (1,02; 2,58)	1,61 (0,10; 24,66)
CLA vs NAT	0,64 (0,35; 1,14)	0,64 (0,04; 10,07)
CLA vs DMF	2,73 (1,78; 4,22)	2,62 (0,23; 28,47)
CLA vs TER	1,99 (1,21; 3,29)	2,00 (0,12; 30,81)

W populacji ITT, szansa uzyskania statusu NEDA w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do natalizumabu nie była istotna statystycznie. Z kolei w porównaniu do placebo oraz pozostałych komparatorów (octanu glatirameru, peginterferonu beta 1a, fumaranu dimetylu i teryflunomidu) wykazano znamienne statystycznie, większą szansę uzyskania statusu NEDA w przypadku zastosowania kładrybiny w tabletkach – OR wyniosły od 1,62 w porównaniu z teryflunomidem do 3,40 w porównaniu z octanem glatirameru.

7.12.9 AEs ogółem

Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia AEs ogółem wykonano na podstawie danych z 23 badań. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny tego punktu końcowego prezentuje wykres poniżej, natomiast dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach zebrano w tabeli poniżej.

Wykres 48. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny AEs ogółem; populacja ITT.

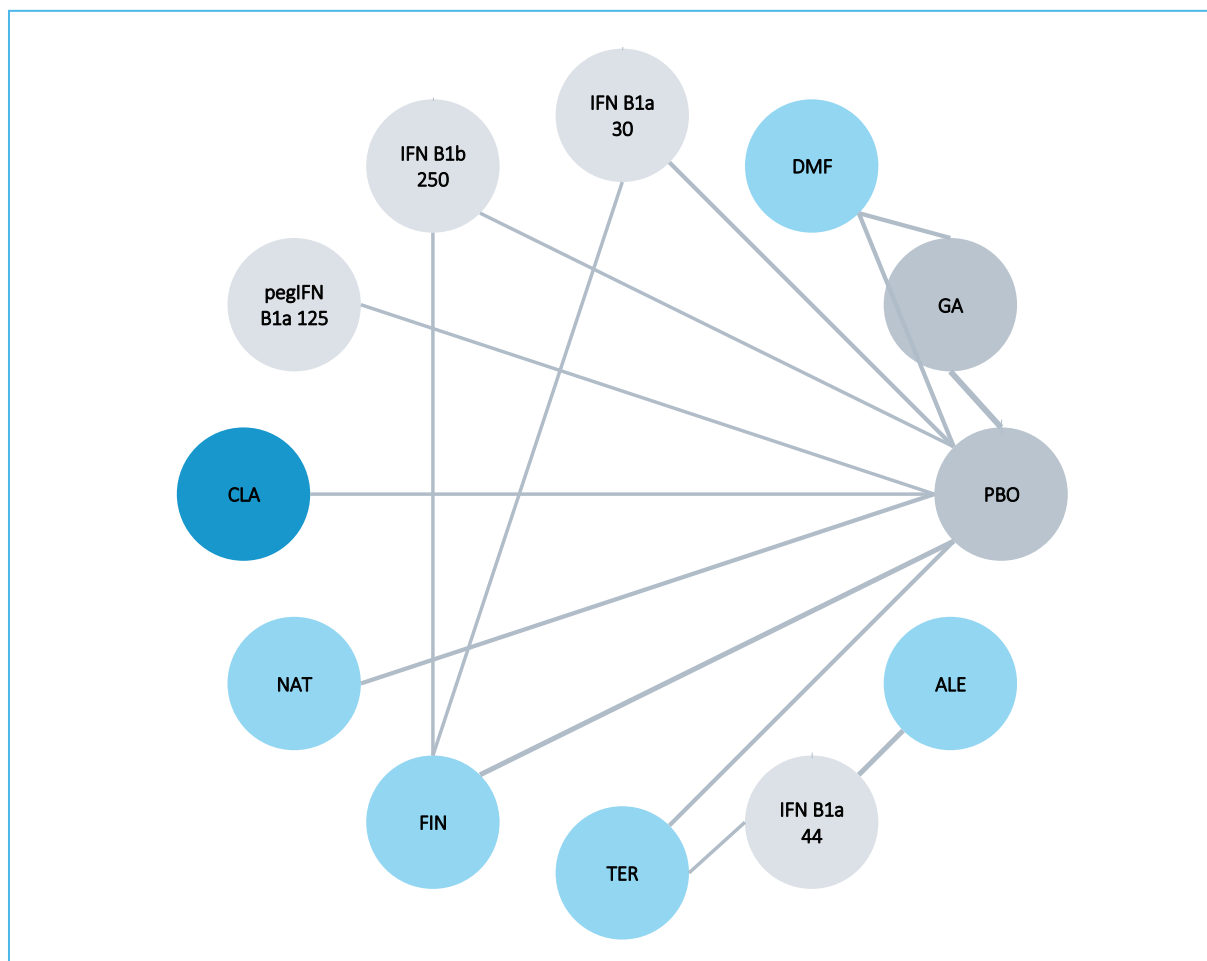


Tabela 122. Częstość AEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>GALA</i>	GA vs PBO	680/943 (72,11%)	284/461 (61,61%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	78/124 (62,90%)	15/31 (48,39%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	374/710 (52,68%)	47/84 (55,95%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	304/351 (86,61%)	333/363 (91,74%)
	DMF vs PBO	338/359 (94,15%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	362/442 (81,90%)	314/449 (69,93%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	30/54 (55,56%)	38/54 (70,37%)
<i>Wroe 2005</i>	IFN B1b 250 vs PBO	65/66 (98,48%)	33/34 (97,06%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	481/512 (93,95%)	417/500 (83,40%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	359/442 (81,22%)	317/433 (73,21%)
<i>AFFIRM</i>	NAT vs PBO	596/627 (95,06%)	300/312 (96,15%)
<i>Saida 2017</i>	NAT vs PBO	34/47 (72,34%)	41/47 (87,23%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	401/425 (94,35%)	387/418 (92,58%)
FREEDOMS II	FIN vs PBO	350/358 (97,77%)	343/355 (96,62%)
Saida 2012	FIN vs PBO	52/57 (91,23%)	45/57 (78,95%)
DEFINE	DMF vs PBO	395/410 (96,34%)	387/408 (94,85%)
TEMISO	TER vs PBO	325/358 (90,78%)	315/360 (87,50%)
TOWER	TER vs PBO	320/371 (86,25%)	320/385 (83,12%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	369/429 (86,01%)	395/431 (91,65%)
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	108/109 (99,08%)	107/108 (99,07%)
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	361/376 (96,01%)	172/187 (91,98%)
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	428/435 (98,39%)	191/202 (94,55%)
TENERE	TER vs IFN B1a 44	102/110 (92,73%)	97/101 (96,04%)
GOLDEN	FIN vs IFN B1b 250	83/104 (79,81%)	28/47 (59,57%)

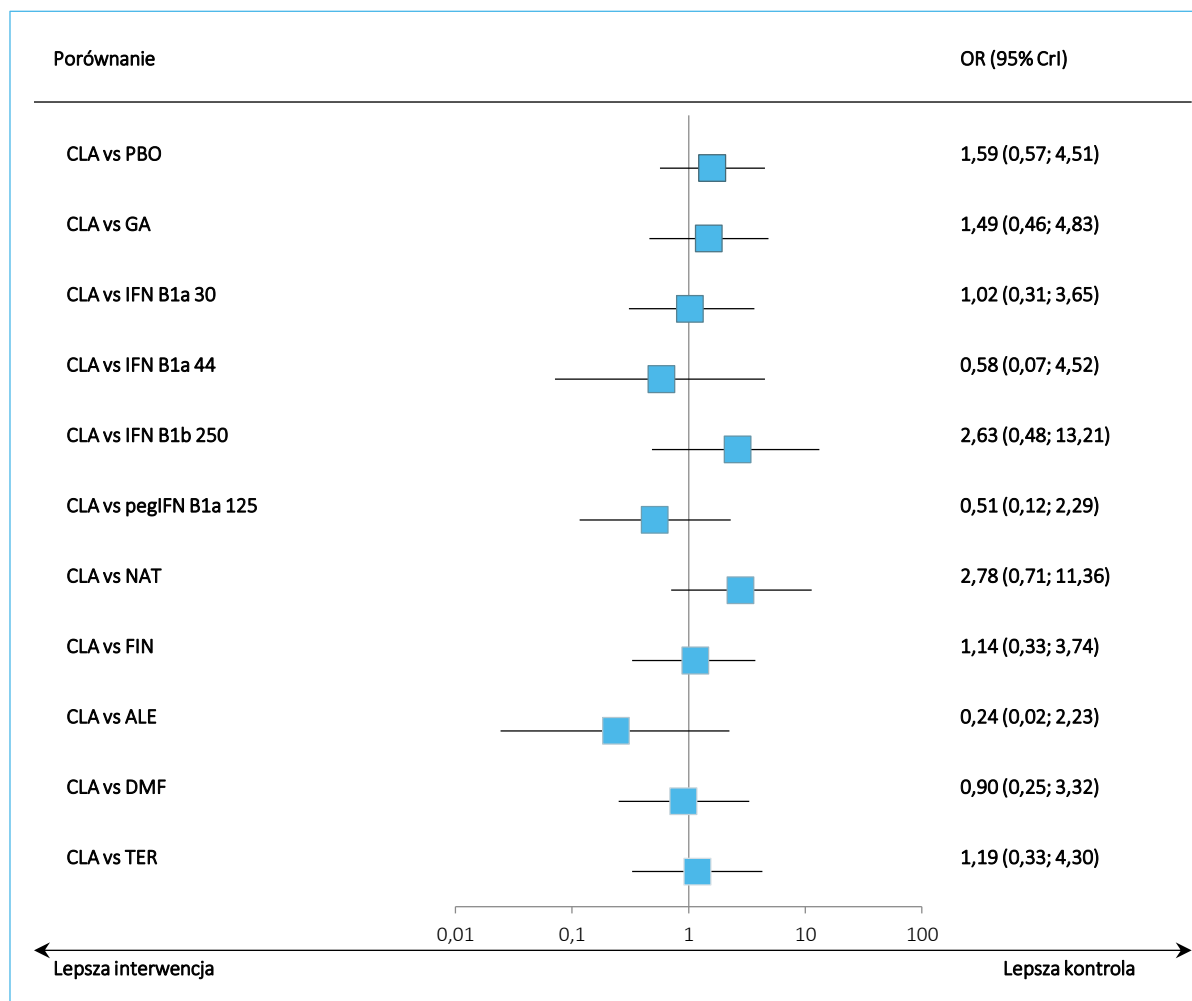
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny częstości AEs ogółem zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 123. Iloraz szans AEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 324,209	Model random DIC = 310,285
CLA vs PBO	1,59 (1,15; 2,19)	1,59 (0,57; 4,51)
CLA vs GA	1,28 (0,88; 1,86)	1,49 (0,46; 4,83)
CLA vs IFN B1a 30	0,88 (0,58; 1,33)	1,02 (0,31; 3,65)
CLA vs IFN B1a 44	0,59 (0,14; 2,17)	0,58 (0,07; 4,52)
CLA vs IFN B1b 250	3,10 (1,31; 7,35)	2,63 (0,48; 13,21)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,51 (0,29; 0,87)	0,51 (0,12; 2,29)
CLA vs NAT	2,61 (1,35; 5,18)	2,78 (0,71; 11,36)
CLA vs FIN	1,25 (0,79; 1,98)	1,14 (0,33; 3,74)
CLA vs ALE	0,24 (0,05; 0,99)	0,24 (0,02; 2,23)
CLA vs DMF	0,84 (0,50; 1,41)	0,90 (0,25; 3,32)
CLA vs TER	1,19 (0,77; 1,86)	1,19 (0,33; 4,30)

Nie wykazano istotnych różnic w częstości AEs ogółem u chorych leczonych kladrybiną w tabletkach w porównaniu do któregośkolwiek z uwzględnianych komparatorów.

Wykres 49. Iloraz szans AEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.1 SAEs

Analizę częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych wykonano na podstawie danych z 28 badań. W obliczeniach wykorzystano jedynie dane o SAEs bez uwzględnienia zdarzenia rzutu choroby. Sieć zależności między nimi przedstawiono na wykresie poniżej, natomiast wykorzystane dane wyjściowe zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 124. Częstość SAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie [^]	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
ECGT	GA vs PBO	10/119 (8,40%)	6/120 (5,00%)
GALA	GA vs PBO	42/943 (4,45%)	21/461 (4,56%)

Badanie [^]	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	8/124 (6,45%)	1/31 (3,23%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	23/710 (3,24%)	2/84 (2,38%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	24/351 (6,84%)	28/363 (7,71%)
	DMF vs PBO	22/359 (6,13%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	34/442 (7,69%)	52/449 (11,58%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 44 vs PBO	2/54 (3,70%)	2/54 (3,70%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	24/507 (4,73%)	23/499 (4,61%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	44/442 (9,95%)	32/433 (7,39%)
<i>AFFIRM</i>	NAT vs PBO	81/627 (12,92%)	34/312 (10,90%)
<i>Saida 2017</i>	NAT vs PBO	3/47 (6,38%)	1/47 (2,13%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	39/425 (9,18%)	55/418 (13,16%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	52/358 (14,53%)	42/355 (11,83%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	5/57 (8,77%)	3/57 (5,26%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	35/410 (8,54%)	26/408 (6,37%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	7/57 (12,28%)	7/61 (11,48%)
<i>TEMSO</i>	TER vs PBO	57/358 (15,92%)	46/360 (12,78%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	44/371 (11,86%)	47/385 (12,21%)
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	38/250 (15,20%)	30/259 (11,58%)
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	29/381 (7,61%)	27/375 (7,20%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	100/888 (11,26%)	57/445 (12,81%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	30/429 (6,99%)	25/431 (5,80%)
<i>REFORMS</i>	IFN B1b 250 vs IFN B1a 44	1/64 (1,56%)	1/65 (1,54%)
<i>CAMMS223</i>	ALE vs IFN B1a 44	24/108 (22,22%)	24/107 (22,43%)
<i>CARE-MS I</i>	ALE vs IFN B1a 44	51/376 (13,56%)	14/187 (7,49%)
<i>CARE-MS II</i>	ALE vs IFN B1a 44	58/435 (13,33%)	26/202 (12,87%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	6/110 (5,45%)	7/101 (6,93%)
<i>GOLDEN</i>	FIN vs IFN B1b 250	9/104 (8,65%)	1/47 (2,13%)

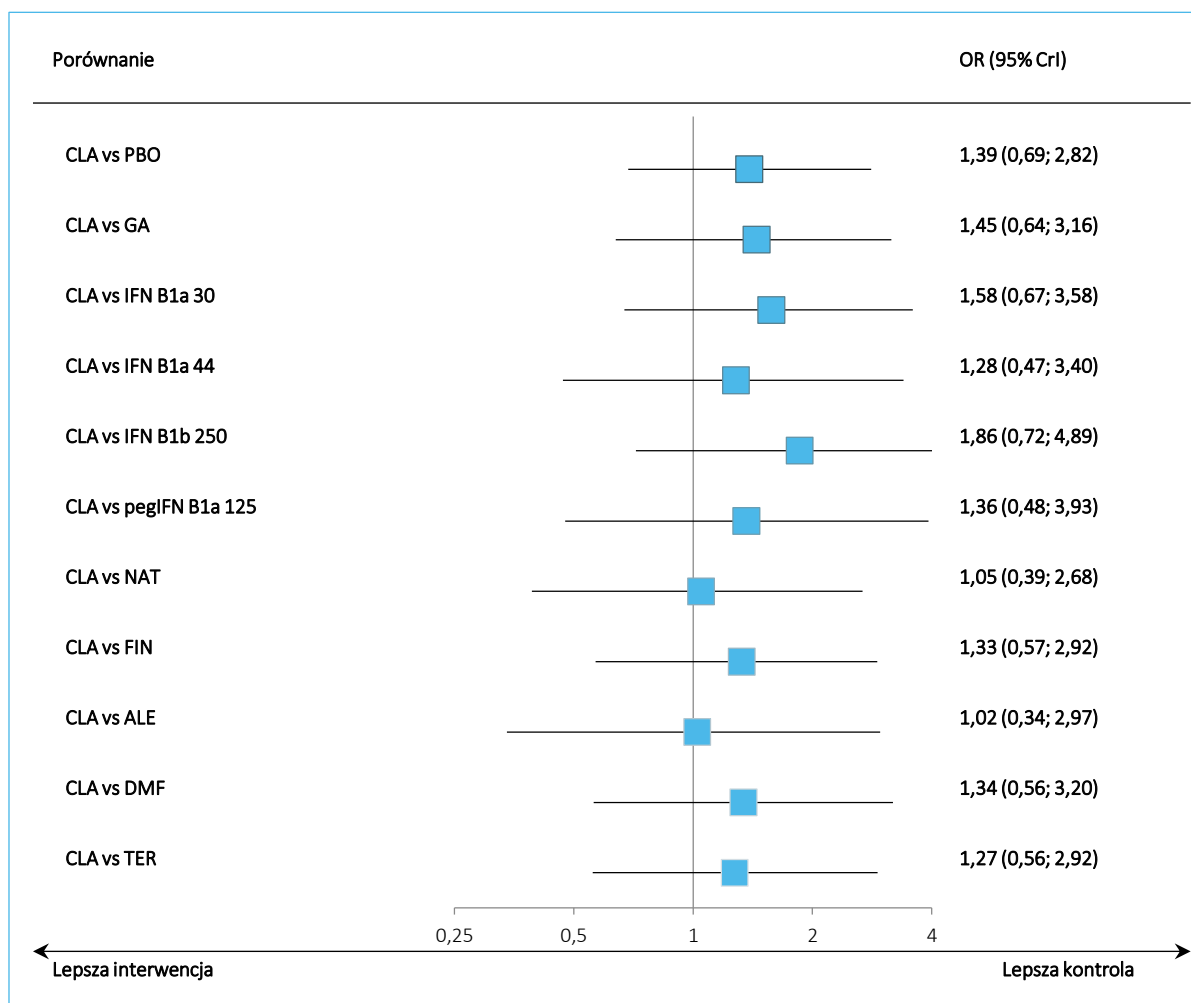
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny SAEs ogółem zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 125. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 356,949	Model random DIC = 356,439
CLA vs PBO	1,39 (0,86; 2,25)	1,39 (0,69; 2,82)
CLA vs GA	1,52 (0,88; 2,66)	1,45 (0,64; 3,16)
CLA vs IFN B1a 30	1,65 (0,94; 2,92)	1,58 (0,67; 3,58)
CLA vs IFN B1a 44	1,35 (0,66; 2,77)	1,28 (0,47; 3,40)
CLA vs IFN B1b 250	1,84 (0,97; 3,52)	1,86 (0,72; 4,89)
CLA vs pegIFN B1a 125	1,35 (0,63; 2,92)	1,36 (0,48; 3,93)
CLA vs NAT	1,09 (0,58; 2,07)	1,05 (0,39; 2,68)
CLA vs FIN	1,40 (0,81; 2,44)	1,33 (0,57; 2,92)
CLA vs ALE	1,08 (0,49; 2,38)	1,02 (0,34; 2,97)
CLA vs DMF	1,35 (0,73; 2,47)	1,34 (0,56; 3,20)
CLA vs TER	1,27 (0,72; 2,22)	1,27 (0,56; 2,92)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia SAEs pomiędzy kładrybiną w tabletkach, a fingolimodem, alemtuzumabem oraz natalizumabem, jak również w porównaniu do pozostałych komparatorów, w tym placebo.

Tabela 126. Częstość SAEs bez przypadków nawrotów choroby; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.



7.12.1.1 SAEs (z uwzględnieniem rzutów choroby)

Dodatkowo przeprowadzono analizę SAEs w której do SAEs wliczono również zdarzenia rzutu choroby – sieć miała taką samą postać jak ta przedstawiona dla SAEs powyżej, natomiast dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 127. Częstość SAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie [^]	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>ECGT</i>	GA vs PBO	10/119 (8,40%)	6/120 (5,00%)
<i>GALA</i>	GA vs PBO	42/943 (4,45%)	21/461 (4,56%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	8/124 (6,45%)	1/31 (3,23%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	29/710 (4,08%)	2/84 (2,38%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	60/351 (17,09%)	79/363 (21,76%)

Badanie [^]	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
	DMF vs PBO	61/359 (16,99%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	34/442 (7,69%)	54/449 (12,03%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 44 vs PBO	2/54 (3,70%)	2/54 (3,70%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	55/507 (10,85%)	76/499 (15,23%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	44/442 (9,95%)	32/433 (7,39%)
<i>AFFIRM</i>	NAT vs PBO	119/627 (18,98%)	75/312 (24,04%)
<i>Saida 2017</i>	NAT vs PBO	7/47 (14,89%)	11/47 (23,40%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	43/425 (10,12%)	56/418 (13,40%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	53/358 (14,80%)	45/355 (12,68%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	5/57 (8,77%)	3/57 (5,26%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	55/507 (10,85%)	86/408 (21,08%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	7/57 (12,28%)	7/61 (11,48%)
<i>TEMSO</i>	TER vs PBO	57/358 (15,92%)	46/360 (12,78%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	44/371 (11,86%)	47/385 (12,21%)
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	38/250 (15,20%)	30/259 (11,58%)
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	29/381 (7,61%)	27/375 (7,20%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	100/888 (11,26%)	57/445 (12,81%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	30/429 (6,99%)	25/431 (5,80%)
<i>REFORMS</i>	IFN B1b 250 vs IFN B1a 44	1/65 (1,54%)	1/64 (1,56%)
<i>CAMMS223</i>	ALE vs IFN B1a 44	24/108 (22,22%)	24/107 (22,43%)
<i>CARE-MS I</i>	ALE vs IFN B1a 44	69/376 (18,35%)	27/187 (14,44%)
<i>CARE-MS II</i>	ALE vs IFN B1a 44	85/435 (19,54%)	44/202 (21,78%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	6/110 (5,45%)	7/101 (6,93%)
<i>GOLDEN</i>	FIN vs IFN B1b 250	9/104 (8,65%)	1/47 (2,13%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny SAEs ogółem zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

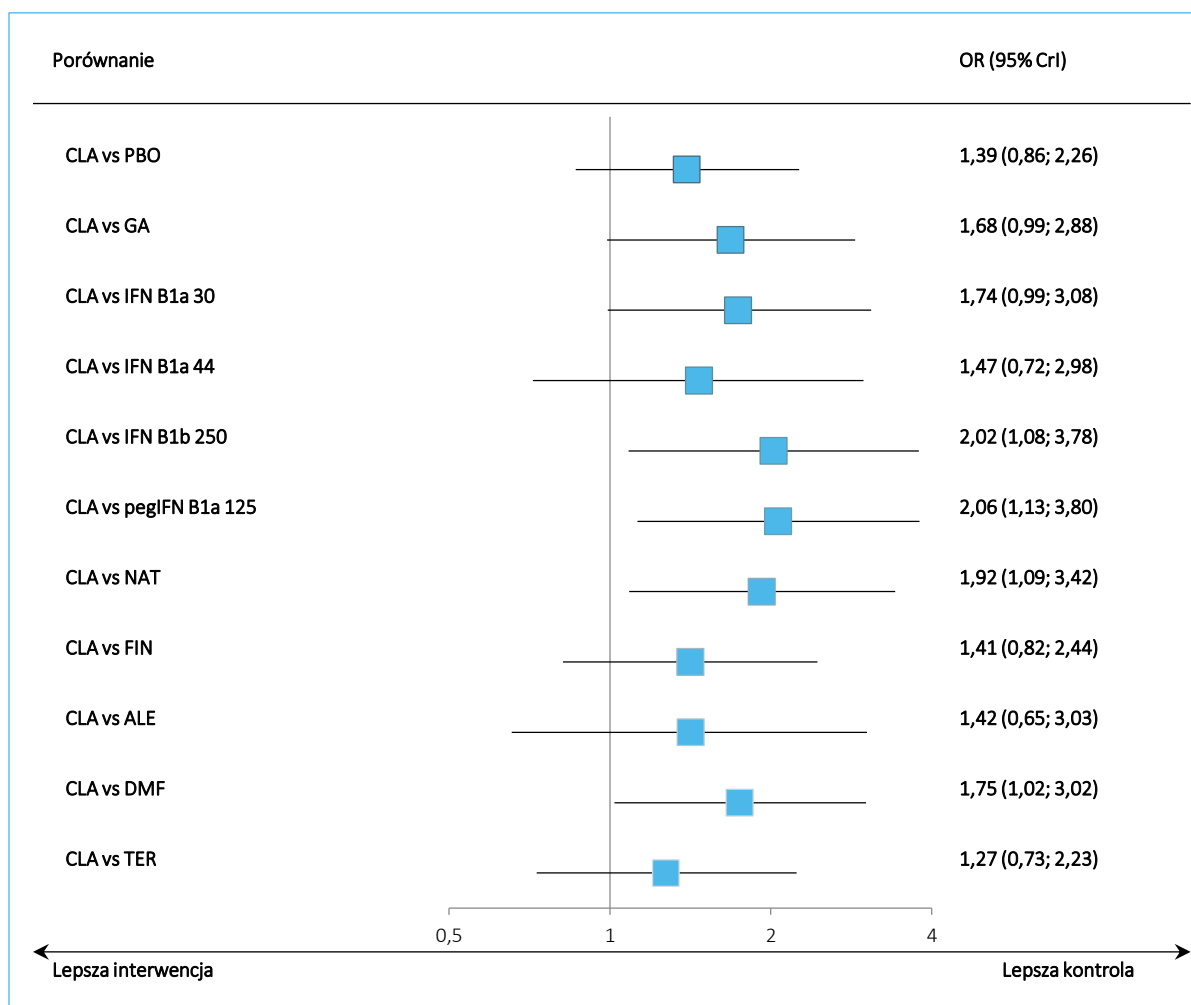
Tabela 128. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 364,583	Model random DIC = 365,901
CLA vs PBO	1,39 (0,86; 2,26)	1,40 (0,78; 2,56)
CLA vs GA	1,68 (0,99; 2,88)	1,63 (0,82; 3,16)

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 364,583	Model random DIC = 365,901
CLA vs IFN B1a 30	1,74 (0,99; 3,08)	1,69 (0,83; 3,46)
CLA vs IFN B1a 44	1,47 (0,72; 2,98)	1,41 (0,59; 3,17)
CLA vs IFN B1b 250	2,02 (1,08; 3,78)	2,03 (0,91; 4,43)
CLA vs pegIFN B1a 125	2,06 (1,13; 3,80)	2,07 (0,94; 4,49)
CLA vs NAT	1,92 (1,09; 3,42)	1,96 (0,95; 4,11)
CLA vs FIN	1,41 (0,82; 2,44)	1,39 (0,69; 2,74)
CLA vs ALE	1,42 (0,65; 3,03)	1,36 (0,52; 3,28)
CLA vs DMF	1,75 (1,02; 3,02)	1,75 (0,88; 3,50)
CLA vs TER	1,27 (0,73; 2,23)	1,29 (0,65; 2,58)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w SAEs uwzględniających zdarzenia rzutu choroby pomiędzy kladrybiną w tabletkach, a fingolimodem i alemtuzumabem, jak również w porównaniu do teryflunomidu i placebo. Stwierdzono jednak istotną, około dwukrotnie wyższą szansę pojawienia się ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas terapii kladrybiną w porównaniu do interferonu beta-1b, pegylowanego interferonu beta-1a, oraz w porównaniu do natalizumabu i fumaranu dimetylu.

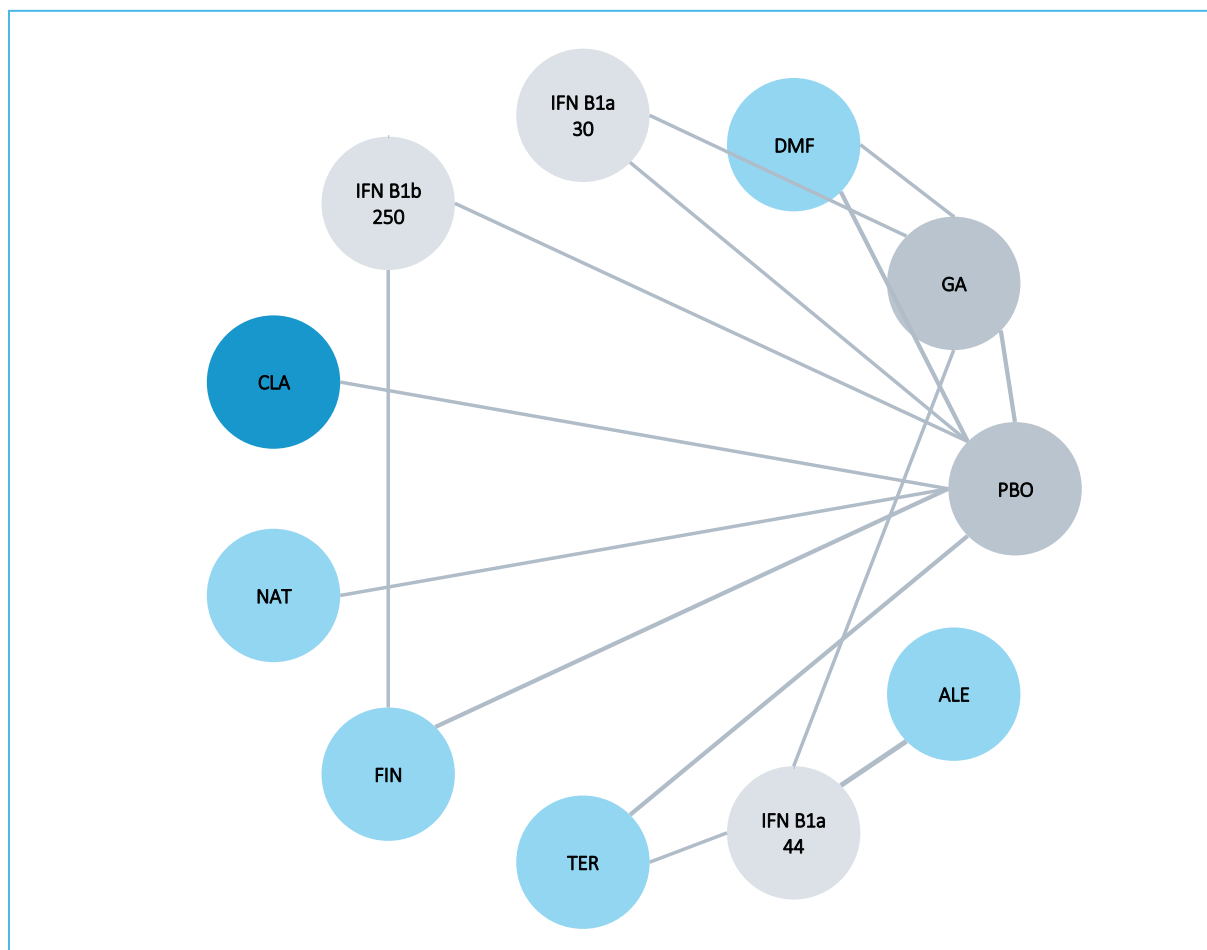
Wykres 50. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.2 Zakażenia

Dane dotyczące częstości występowania zakażeń pochodziły z 18 badań. Poniższy wykres prezentuje sieć zależności porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.

Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakażeń; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 129. Częstość zakażeń; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie [^]	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	113/710 (15,92%)	20/84 (23,81%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	176/351 (50,14%)	182/363 (50,14%)
	DMF vs PBO	201/359 (55,99%)	
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	11/54 (20,37%)	22/54 (40,74%)
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	17/124 (13,71%)	16/123 (13,01%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	212/442 (47,96%)	186/433 (42,96%)
<i>AFFIRM</i>	NAT vs PBO	495/627 (78,95%)	246/312 (78,85%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	263/358 (73,46%)	255/355 (71,83%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	28/57 (49,12%)	22/57 (38,60%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	64/410 (15,61%)	65/408 (15,93%)

Badanie [^]	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	31/57 (54,39%)	26/61 (42,62%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	165/371 (44,47%)	197/385 (51,17%)
<i>CombiRx</i>	TER vs PBO	69/250 (27,60%)	75/259 (28,96%)
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	69/381 (18,11%)	93/375 (24,80%)
<i>CAMMS223</i>	ALE vs IFN B1a 44	71/108 (65,74%)	50/107 (46,73%)
<i>CARE-MS I</i>	ALE vs IFN B1a 44	253/376 (67,29%)	85/187 (45,45%)
<i>CARE-MS II</i>	ALE vs IFN B1a 44	334/435 (76,78%)	134/202 (66,34%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	54/110 (49,09%)	47/101 (46,53%)
<i>GOLDEN</i>	FIN vs IFN B1b 250	29/104 (27,88%)	9/47 (19,15%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny zakażeń zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

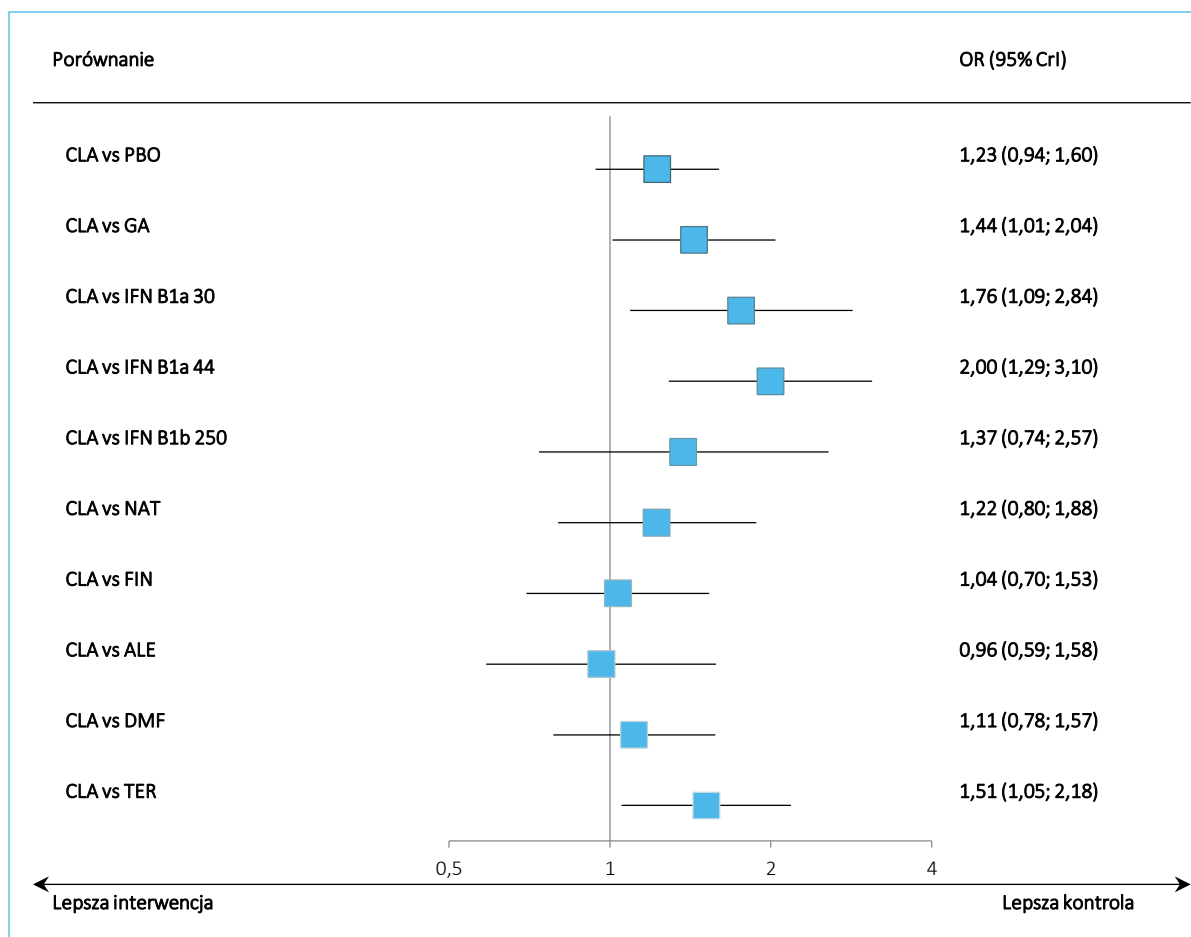
Tabela 130. Iloraz szans wystąpienia zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 273,106	Model random DIC = 273,421
CLA vs PBO	1,23 (0,94; 1,60)	1,23 (0,69; 2,18)
CLA vs GA	1,44 (1,01; 2,04)	1,51 (0,78; 3,10)
CLA vs IFN B1a 30	1,76 (1,09; 2,84)	1,96 (0,91; 4,76)
CLA vs IFN B1a 44	2,00 (1,29; 3,10)	1,98 (0,88; 4,38)
CLA vs IFN B1b 250	1,37 (0,74; 2,57)	1,35 (0,55; 3,25)
CLA vs NAT	1,22 (0,80; 1,88)	1,21 (0,53; 2,82)
CLA vs FIN	1,04 (0,70; 1,53)	0,98 (0,46; 1,97)
CLA vs ALE	0,96 (0,59; 1,58)	0,96 (0,39; 2,28)
CLA vs DMF	1,11 (0,78; 1,57)	1,14 (0,57; 2,33)
CLA vs TER	1,51 (1,05; 2,18)	1,44 (0,68; 2,87)

Dla porównania kładrybiny w tabletkach z natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem, fumaranem dimetylu oraz z interferonem beta-1b nie wykazano znamienych różnic w ocenie bezpieczeństwa w kontekście szansy wystąpienia zakażeń. Także porównanie kładrybiny w tabletkach z placebo nie wykazało znamienych statystycznie różnic. Natomiast porównanie z octanem glatirameru, interfe-

ronami beta-1a (30 µg oraz 44 µg) oraz z teryflunomidem wskazywało na istotnie większą szansę pojawienia się zakażeń podczas terapii kladrybiną – uzyskane wartości OR dla tych porównań mieściły się w zakresie od 1,44 do 2,00.

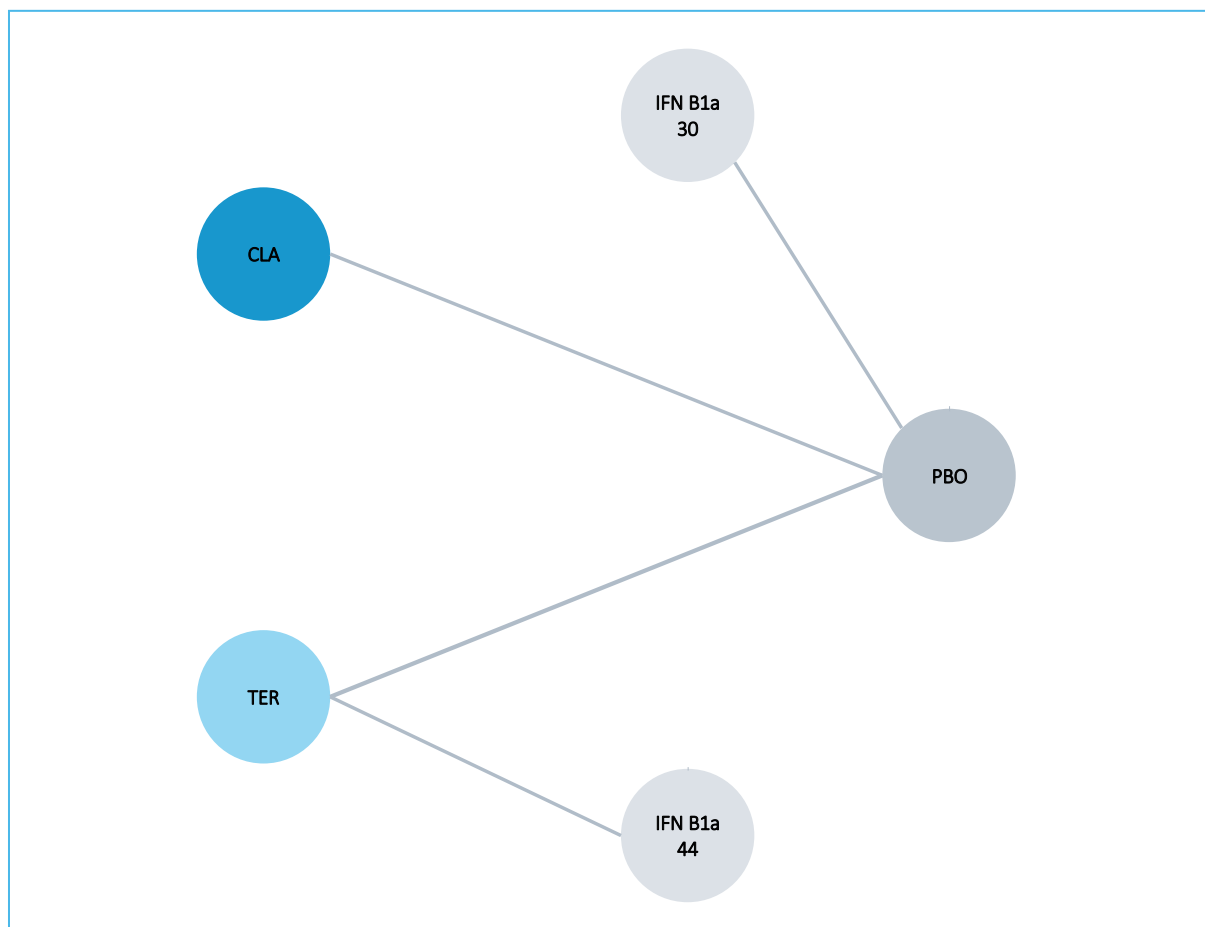
Wykres 52. Iloraz szans wystąpienia zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.3 Ciężkie zakażenia

Dane dotyczące ciężkich zakażeń dostępne były w pięciu analizowanych próbach: *CLARITY*, *Kappos 2011*, *TEMPO*, *TOWER* oraz *TENERE*. Sieć zależności pomiędzy interwencjami zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny ciężkich zakażeń; populacja ITT.



Dane wyjściowe wykorzystane w analizie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 131. Częstość ciężkich zakażeń; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	0/54 (0,00%)	1/54 (1,85%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	11/442 (2,49%)	7/433 (1,62%)
<i>TEMSO</i>	TER vs PBO	9/358 (2,51%)	8/360 (2,22%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	11/371 (2,96%)	11/385 (2,86%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	2/110 (1,82%)	1/101 (0,99%)

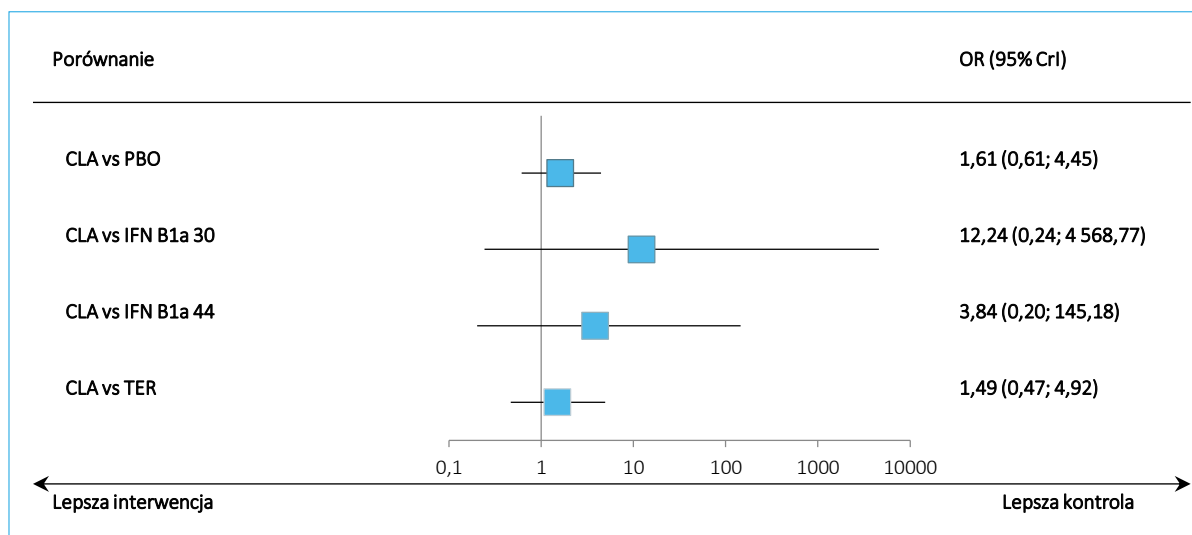
Uzyskane wyniki w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wybrano model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 132. Iloraz szans wystąpienia ciężkich zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 50,919	Model random DIC = 52,098
CLA vs PBO	1,61 (0,61; 4,45)	1,58 (0,17; 14,50)
CLA vs IFN B1a 30	12,24 (0,24; 4 568,77)	11,92 (0,09; 7 895,12)
CLA vs IFN B1a 44	3,84 (0,20; 145,18)	3,65 (0,05; 402,22)
CLA vs TER	1,49 (0,47; 4,92)	1,45 (0,09; 22,04)

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, co świadczy o podobnej szansie pojawienia się ciężkich zakażeń w przypadku aktywnych terapii wykorzystanych w obliczeniach oraz placebo.

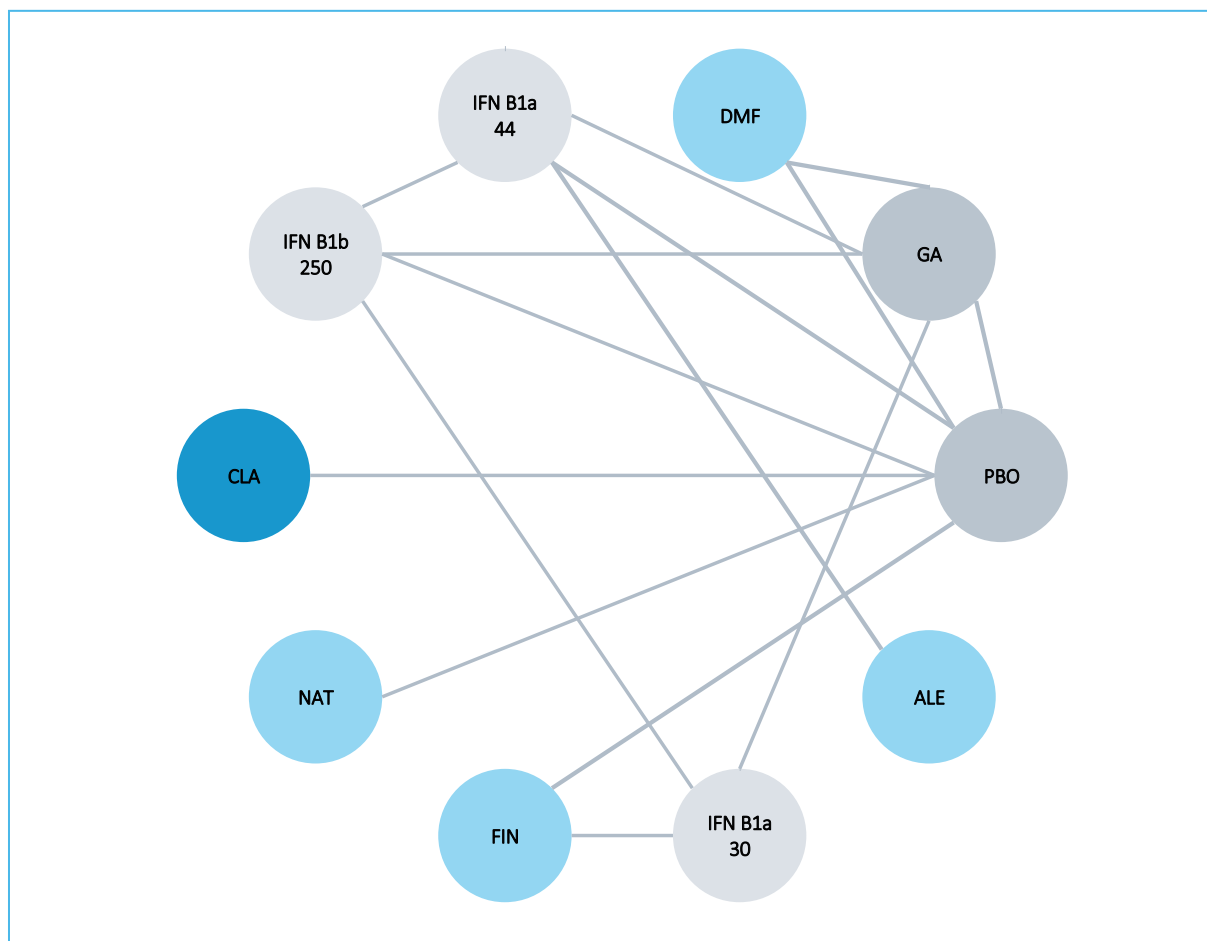
Wykres 54. Iloraz szans wystąpienia ciężkich zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.4 Depresja

Wyniki dotyczące częstości występowania depresji pochodzą z 18 badań. Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności pomiędzy próbami uwzględnionymi w analizie tego punktu końcowego.

Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny depresji; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 133. Częstość depresji; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie [^]	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	13/710 (1,83%)	0/84 (0,00%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	30/351 (8,55%)	35/363 (9,64%)
	DMF vs PBO	24/359 (6,69%)	
<i>IMPROVE</i>	IFN B1a 44 vs PBO	1/120 (0,83%)	2/60 (3,33%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	44/184 (23,91%)	52/187 (27,81%)
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	31/124 (25,00%)	30/123 (24,39%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	19/442 (4,30%)	13/433 (3,00%)
<i>AFFIRM</i>	NAT vs PBO	119/627 (18,98%)	50/312 (16,03%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	33/425 (7,76%)	28/418 (6,70%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	29/358 (8,10%)	34/355 (9,58%)

Badanie [^]	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
DEFINE	DMF vs PBO	29/410 (7,07%)	33/408 (8,09%)
CombiRx	IFN B1a 30 vs GA	40/250 (16,00%)	43/259 (16,60%)
REGARD	IFN B1a 44 vs GA	30/381 (7,87%)	22/375 (5,87%)
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	151/888 (17,00%)	64/445 (14,38%)
INCOMIN	IFN B1a 30 vs IFN B1b 250	18/88 (20,45%)	18/94 (19,15%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	21/429 (4,90%)	32/431 (7,42%)
REFORMS	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	4/65 (6,15%)	8/64 (12,50%)
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	14/108 (12,96%)	19/107 (17,76%)
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	28/376 (7,45%)	14/187 (7,49%)

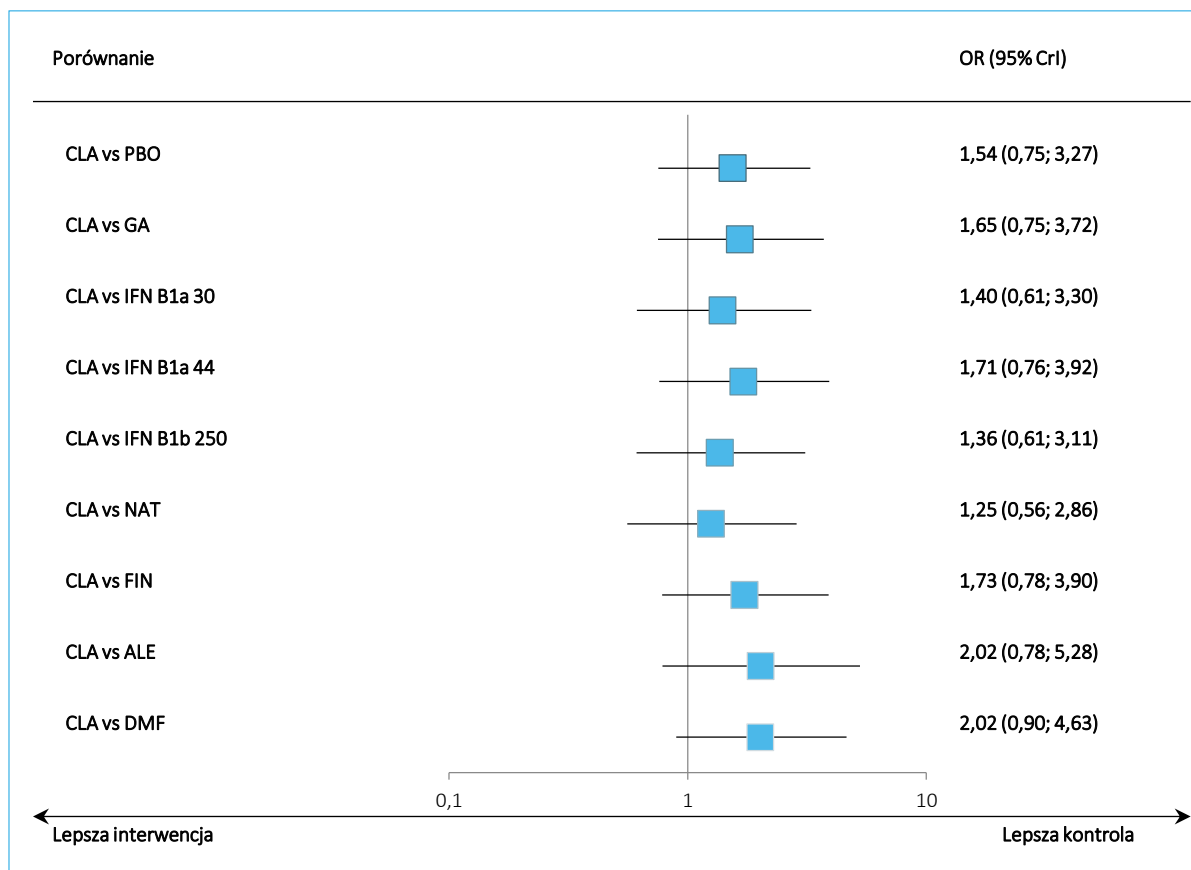
Wyniki porównania pośredniego kladrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny depresji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 134. Iloraz szans depresji; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 239,308	Model random DIC = 240,798
CLA vs PBO	1,54 (0,75; 3,27)	1,55 (0,69; 3,58)
CLA vs GA	1,65 (0,75; 3,72)	1,65 (0,67; 4,08)
CLA vs IFN B1a 30	1,40 (0,61; 3,30)	1,39 (0,53; 3,63)
CLA vs IFN B1a 44	1,71 (0,76; 3,92)	1,73 (0,69; 4,53)
CLA vs IFN B1b 250	1,36 (0,61; 3,11)	1,36 (0,54; 3,45)
CLA vs NAT	1,25 (0,56; 2,86)	1,26 (0,48; 3,37)
CLA vs FIN	1,73 (0,78; 3,90)	1,74 (0,70; 4,40)
CLA vs ALE	2,02 (0,78; 5,28)	2,06 (0,67; 6,23)
CLA vs DMF	2,02 (0,90; 4,63)	2,02 (0,80; 5,18)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia depresji u chorych leczonych kladrybiną w tabletkach w żadnym z przeprowadzonych porównań.

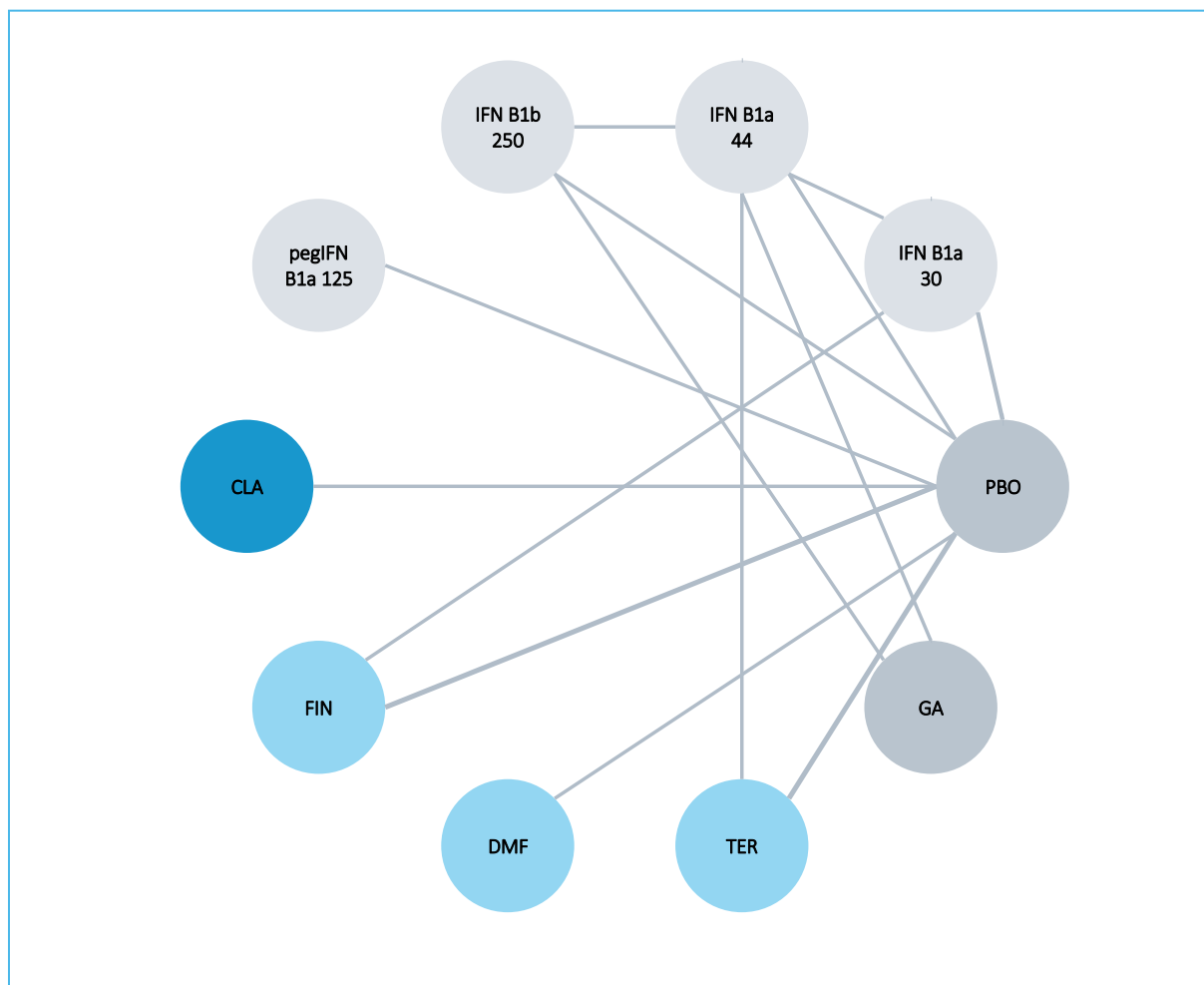
Wykres 56. Iloraz szans depresji; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.5 Zwiększona aktywność ALT

Poniższy wykres prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wystąpienia zwiększonej aktywności ALT – dane pochodzą z 19 badań. Sieć zależności między uwzględnionymi interwencjami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wystąpienia zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 135. Częstość wystąpienia zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	131/442 (29,64%)	84/449 (18,71%)
<i>MSCRG</i>	IFN B1a 30 vs PBO	8/158 (5,06%)	7/143 (4,90%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	50/184 (27,17%)	7/187 (3,74%)
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	24/124 (19,35%)	7/123 (5,69%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	299/512 (58,40%)	148/500 (29,60%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	3/442 (0,68%)	5/433 (1,15%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	43/425 (10,12%)	16/418 (3,83%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	25/358 (6,98%)	8/355 (2,25%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	4/57 (7,02%)	2/57 (3,51%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	29/410 (7,07%)	13/408 (3,19%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	7/57 (12,28%)	6/61 (9,84%)
<i>TEMSO</i>	TER vs PBO	51/358 (14,25%)	24/360 (6,67%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	52/371 (14,02%)	32/385 (8,31%)
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	21/381 (5,51%)	5/375 (1,33%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	99/888 (11,15%)	16/445 (3,60%)
<i>EVIDENCE</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	44/339 (12,98%)	17/337 (5,04%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	28/429 (6,53%)	8/431 (1,86%)
<i>REFORMS</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	8/65 (12,31%)	1/64 (1,56%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	11/110 (10,00%)	31/101 (30,69%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny wystąpienia zwiększonej aktywności ALT zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

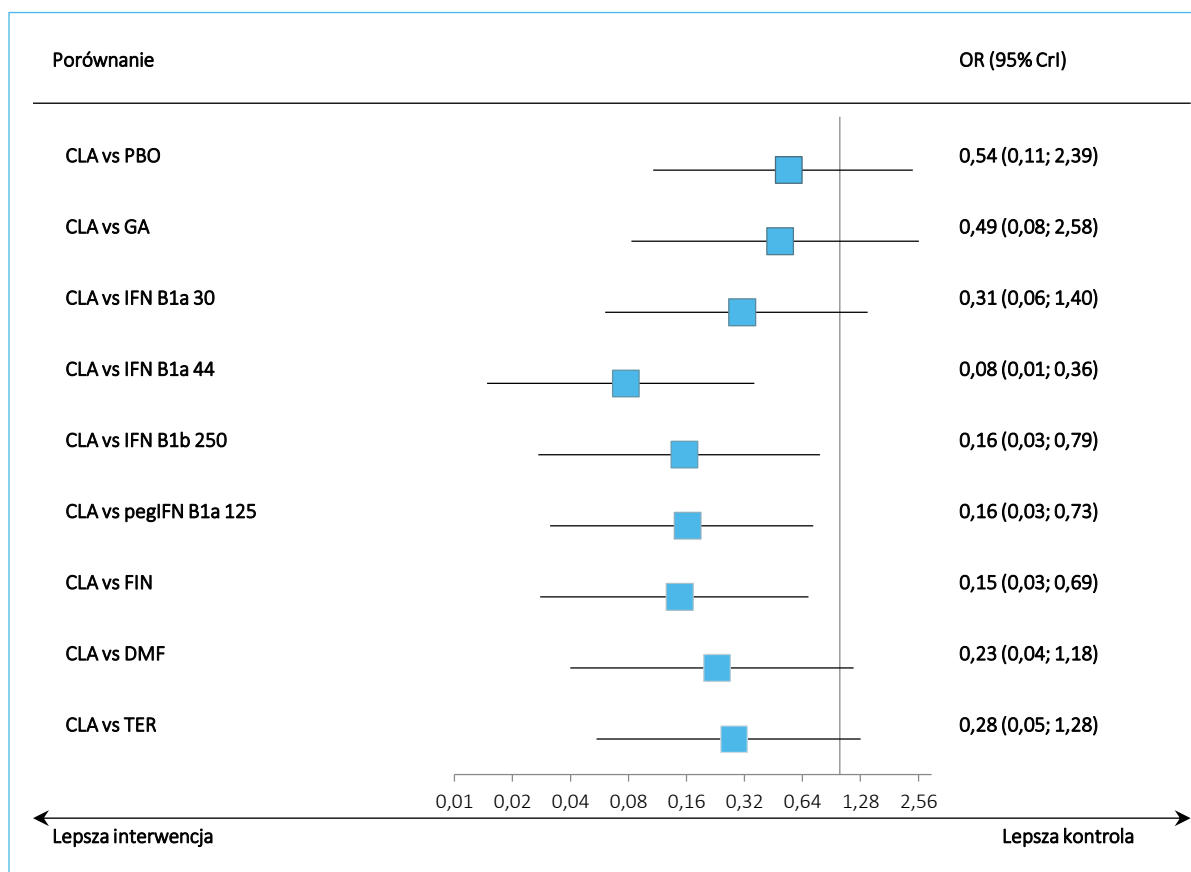
Tabela 136. Iloraz szans zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 240,393	Model random DIC = 241,849
CLA vs PBO	0,54 (0,11; 2,39)	0,57 (0,10; 2,66)
CLA vs GA	0,49 (0,08; 2,58)	0,51 (0,08; 3,06)
CLA vs IFN B1a 30	0,31 (0,06; 1,40)	0,34 (0,06; 1,72)
CLA vs IFN B1a 44	0,08 (0,01; 0,36)	0,08 (0,01; 0,41)
CLA vs IFN B1b 250	0,16 (0,03; 0,79)	0,17 (0,03; 0,98)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,16 (0,03; 0,73)	0,17 (0,03; 0,90)
CLA vs FIN	0,15 (0,03; 0,69)	0,16 (0,03; 0,79)
CLA vs DMF	0,23 (0,04; 1,18)	0,24 (0,03; 1,41)
CLA vs TER	0,28 (0,05; 1,28)	0,30 (0,05; 1,50)

Szansa wystąpienia zwiększonej aktywności ALT była o 85% mniejsza w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do fingolimodu, co było znamienym statystycznie wynikiem: OR = 0,15 (95% CrI: 0,03;

0,69). Również w przypadku porównania z interferonami (z wyjątkiem interferonu beta-1a w dawce 30 µg) odnotowano istotne zmniejszenie szansy pojawienia się zwiększonej aktywności ALT, a uzyskane ilorazy szans mieściły się w zakresie od 0,08 do 0,16. W porównaniu do pozostałych komparatorów kladrybina w tabletkach wiązała się z mniejszą szansą wystąpienia tego AE, ale wynik nie był istotny statystycznie.

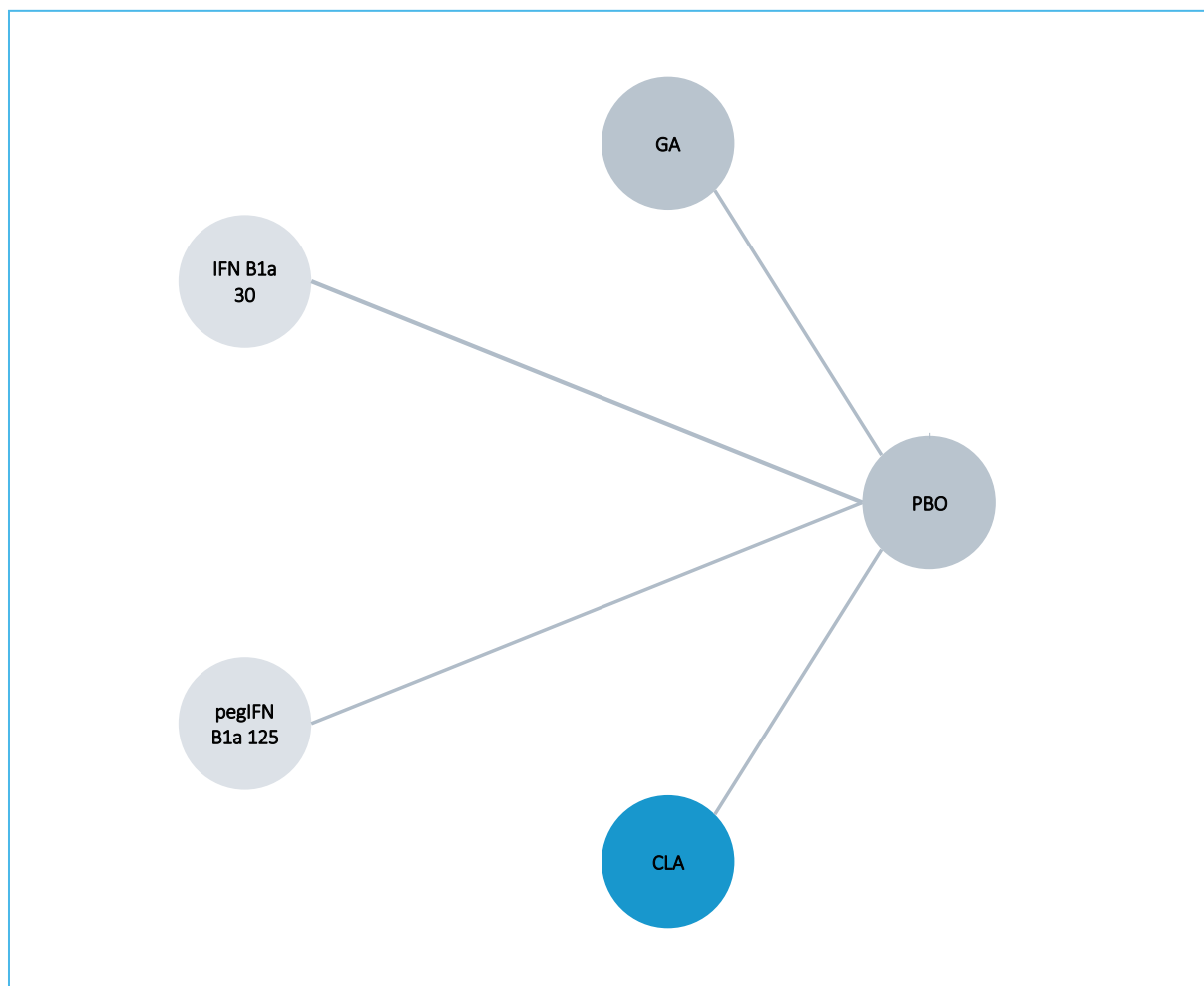
Wykres 58. Iloraz szans zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.6 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

Dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) dostępne były w badaniach *CLARITY*, *BRAVO*, *Kappos 2011*, *ADVANCE* oraz *Boiko 2018*. Dane były dostępne również w badaniu *GOLDEN*, w którym fingolimod porównywano z interferonem beta-1b – z uwagi na brak danych dla tego rodzaju interferonu w innych badaniach, niemożliwe było domknięcie sieci porównania pośredniego i wykonanie porównania kladrybiny w tabletkach z fingolimodem.

Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny TRAEs ogółem; populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 137. Częstość wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	43/124 (34,68%)	4/31 (12,90%)
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	296/442 (66,97%)	99/449 (22,05%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	19/54 (35,19%)	25/54 (46,30%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	459/512 (89,65%)	266/500 (53,20%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	251/442 (56,79%)	167/433 (38,57%)

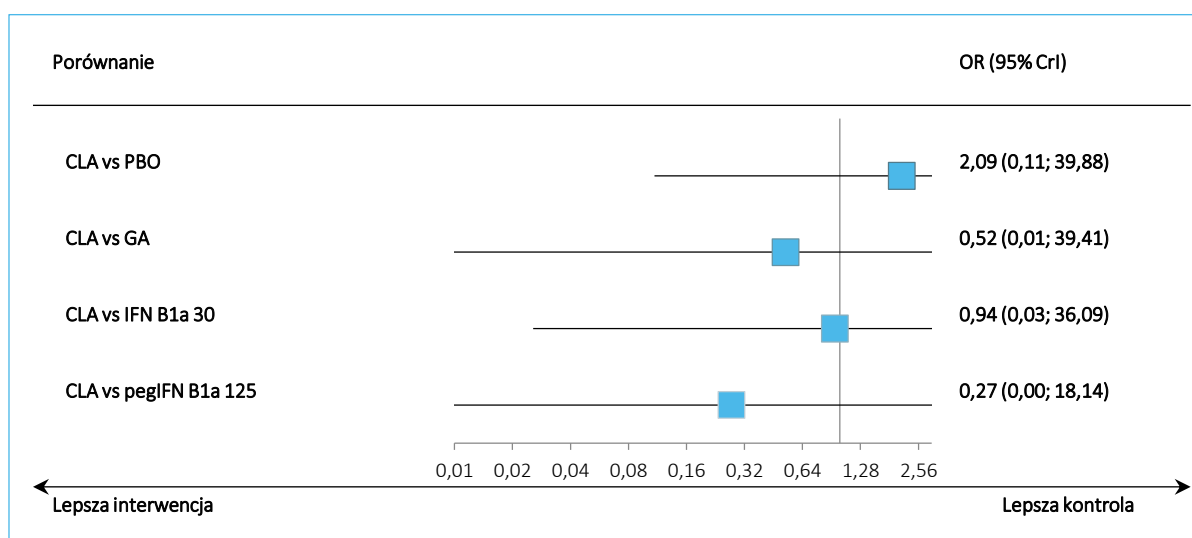
Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego – model efektów losowych (*random*) wyraźnie lepiej dopasowywał analizowane dane.

Tabela 138. Iloraz szans wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 106,201	Model random DIC = 75,259
CLA vs PBO	2,10 (1,60; 2,75)	2,09 (0,11; 39,88)
CLA vs GA	0,52 (0,14; 1,60)	0,52 (0,01; 39,41)
CLA vs IFN B1a 30	0,39 (0,27; 0,58)	0,94 (0,03; 36,09)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,27 (0,18; 0,42)	0,27 (0,00; 18,14)

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy kładrybiną w tabletkach, a pozostałymi rozpatrywanymi interwencjami.

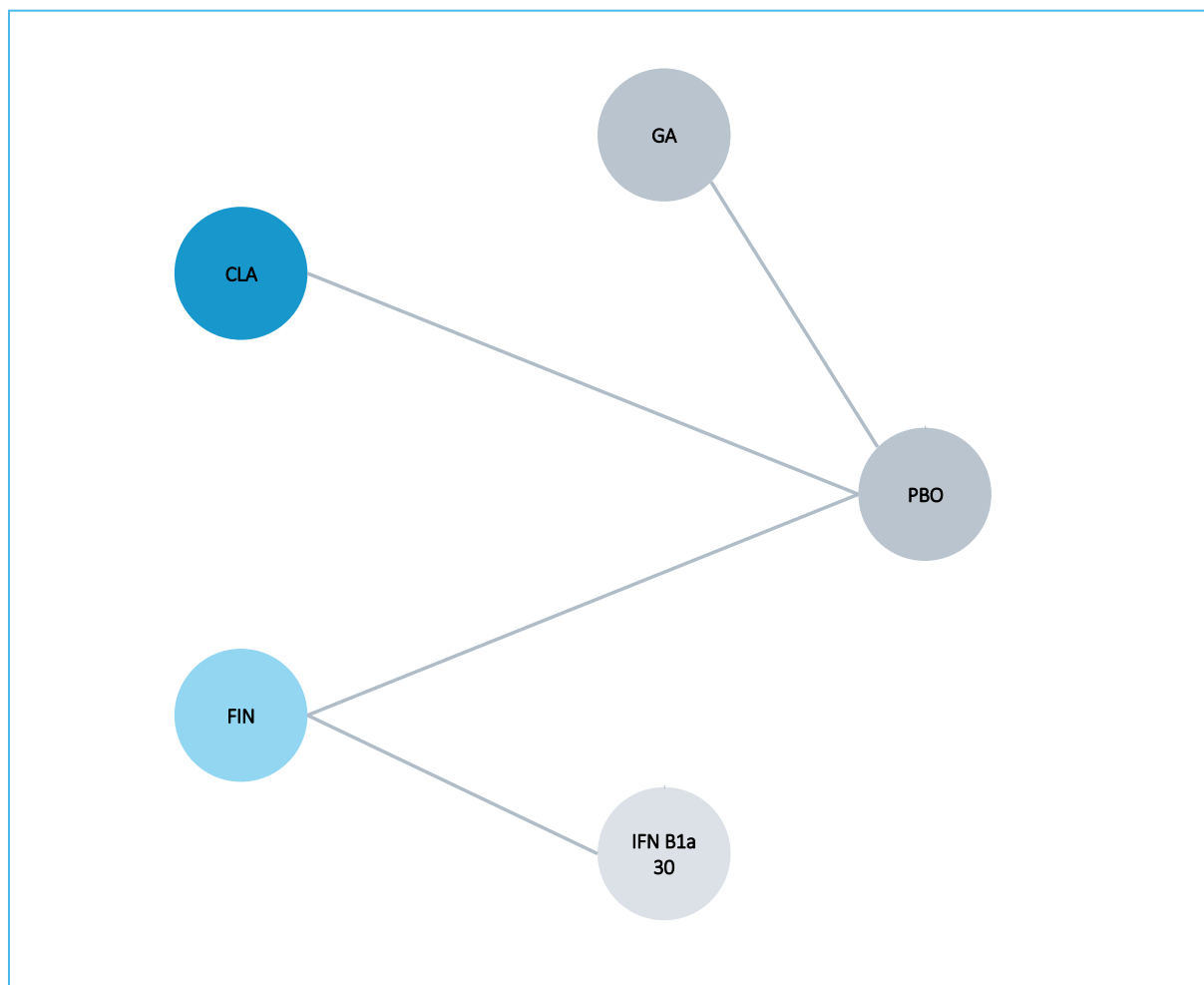
Wykres 60. Iloraz szans wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.7 Zdarzenia sercowo-naczyniowe (CVS AEs)

Wykres poniżej prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVS AEs). Wyniki pochodzą z 4 badań: *GATE*, *CLARITY* i *FREEDOMS II* oraz *TRANSFORMS*. Sieć zależności między ocenianymi interwencjami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVS AEs); populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 139. Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
GATE	GA vs PBO	9/710 (1,27%)	1/84 (1,19%)
CLARITY	CLA vs PBO	0/442 (0%)	1/433 (0,23%)
FREEDOMS II	FIN vs PBO	43/358 (12,01%)	43/355 (12,11%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	18/429 (4,20%)	23/431 (5,34%)

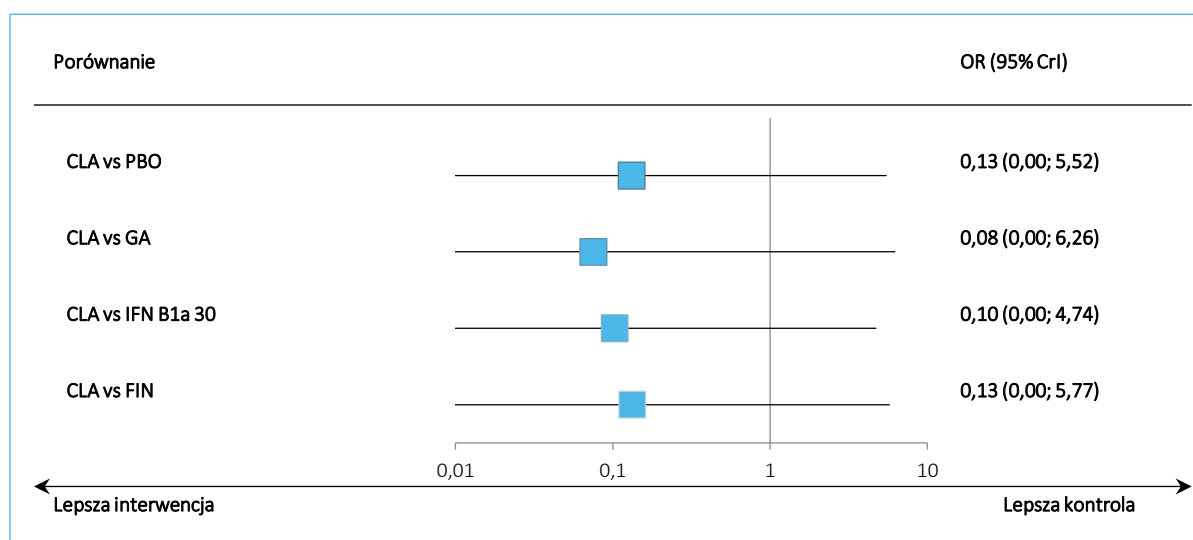
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych zawiera poniższa tabela, przedstawiono je również graficznie na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 140. Iloraz szans zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 46,403	Model random DIC = 46,517
CLA vs PBO	0,13 (0,00; 5,52)	0,13 (0,00; 11,85)
CLA vs GA	0,08 (0,00; 6,26)	0,07 (0,00; 19,81)
CLA vs IFN B1a 30	0,10 (0,00; 4,74)	0,10 (0,00; 32,46)
CLA vs FIN	0,13 (0,00; 5,77)	0,13 (0,00; 23,81)

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie wykazano znamiennej różnicy statystycznej między kładrybiną w tabletkach, a pozostałymi rozpatrywanymi interwencjami.

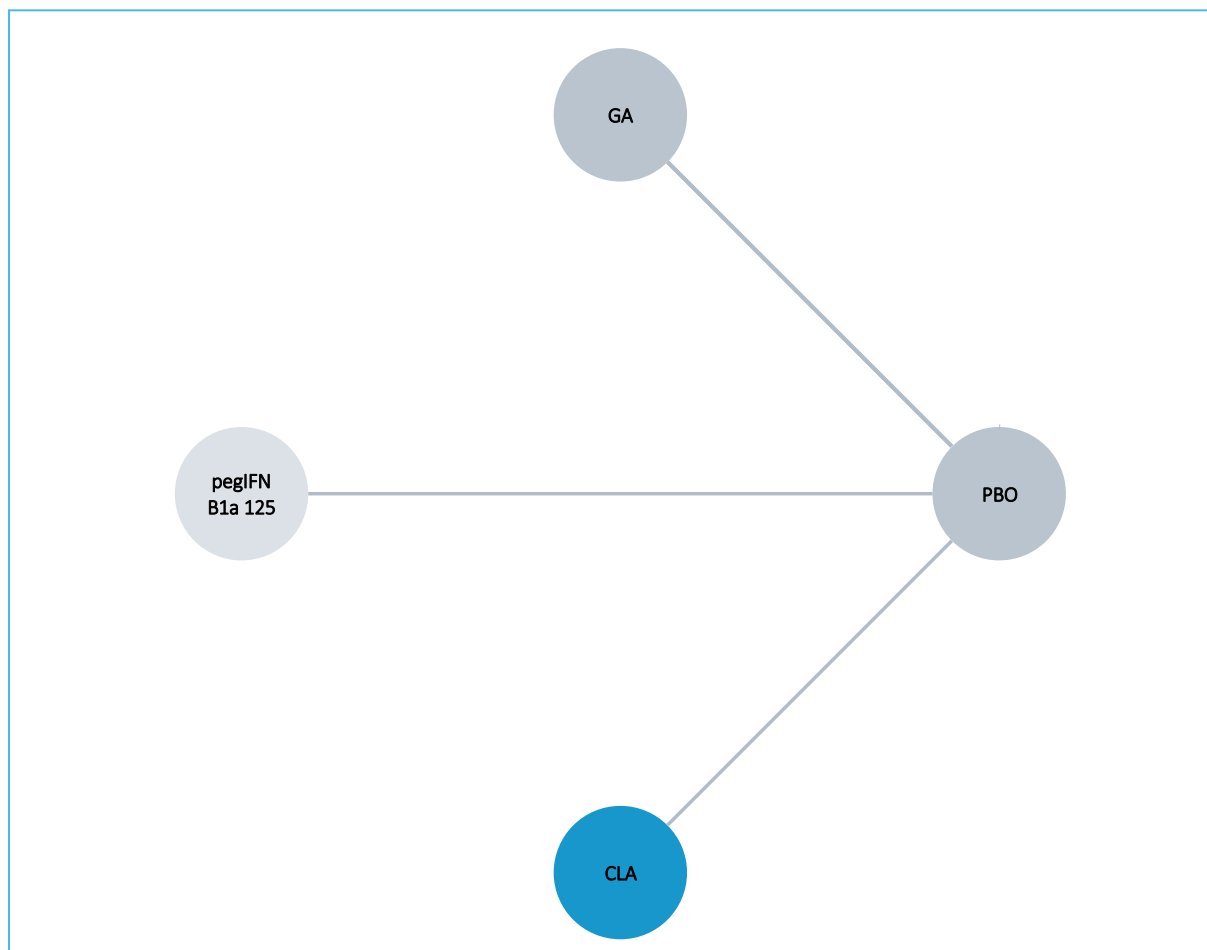
Wykres 62. Iloraz szans zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.8 Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4

Informacje odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu stopnia 3 lub 4 przedstawiono w 4 analizowanych badaniach: *Boiko 2018*, *GATE*, *ADVANCE* oraz *CLARITY*. Sieć zależności między tymi badaniami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4; populacja ITT.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 141. Częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	8/124 (6,45%)	0/31 (0,00%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	24/710 (3,38%)	0/84 (0,00%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125	90/512 (17,58%)	53/500 (10,60%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	37/442 (8,37%)	31/433 (7,16%)

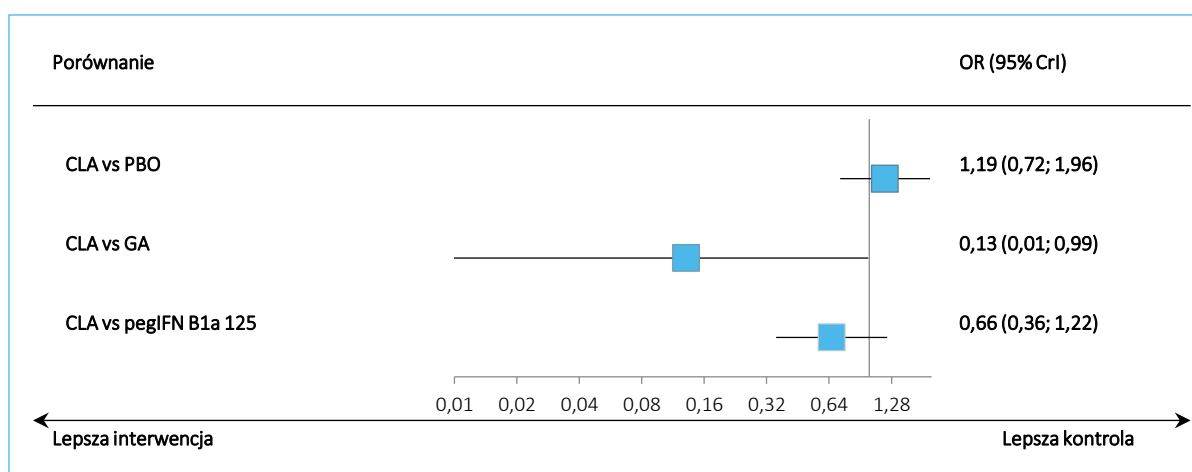
W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego – za lepiej dopasowany do analizowanych danych uznano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 142. Iloraz szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 48,273	Model random DIC = 48,716
CLA vs PBO	1,19 (0,72; 1,96)	1,19 (0,10; 13,87)
CLA vs GA	0,13 (0,01; 0,99)	0,11 (0,00; 3,73)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,66 (0,36; 1,22)	0,66 (0,02; 20,70)

Jedyny istotny wynik odnotowano w porównaniu kladrybiny w tabletkach z octanem glatirameru, który wskazywał na mniejszą szansę pojawienia się zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 wśród chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach: OR = 0,13 (95% CrI: 0,01; 0,99). Z uwagi jednak na bardzo bliską granicę istotności statystycznej dla tego wyniku (górny przedział ufności zbliżony do 1), należy go interpretować z ostrożnością.

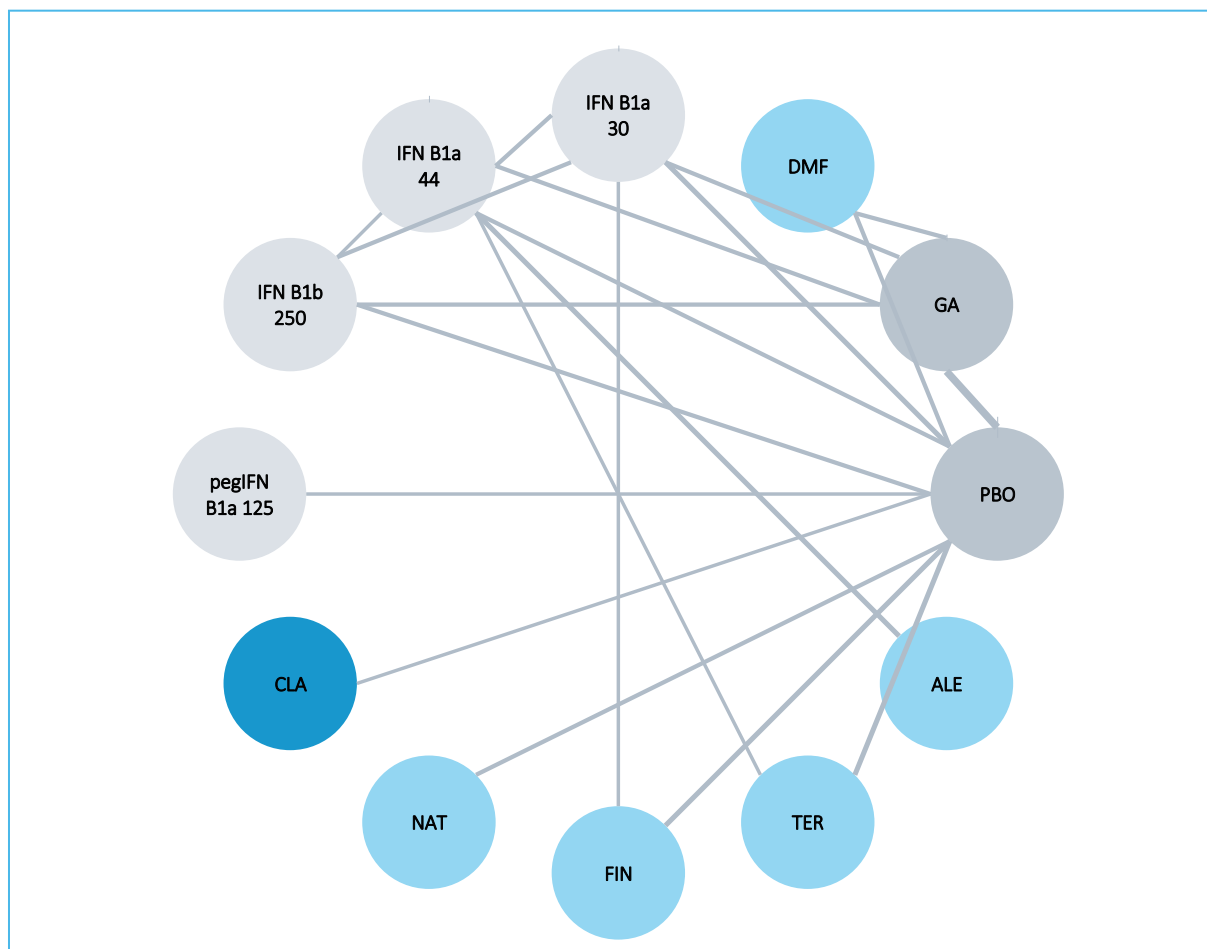
Wykres 64. Iloraz szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.9 Wycofanie z badania ogółem

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat sieci porównania pośredniego dla oceny ryzyka wycofania z badania bez względu na przyczynę w populacji ogólnej. Porównanie kladrybiny w tabletkach możliwe było z każdym komparatorem, a dane pochodzą z 38 badań.

Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 143. Częstość wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	28/125 (22,40%)	29/126 (23,02%)
<i>ECGT</i>	GA vs PBO	7/119 (5,88%)	7/120 (5,83%)
<i>GALA</i>	GA vs PBO	84/943 (8,91%)	31/461 (6,72%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	15/124 (12,10%)	4/31 (12,90%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	58/712 (8,15%)	3/84 (3,57%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	68/360 (18,89%)	85/363 (23,42%)
	DMF vs PBO	78/362 (21,55%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	69/447 (15,44%)	91/450 (20,22%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	6/55 (10,91%)	2/54 (3,70%)
<i>MSCRG</i>	IFN B1a 30 vs PBO	14/158 (8,86%)	9/143 (6,29%)
<i>IMPROVE</i>	IFN B1a 44 vs PBO	8/120 (6,67%)	3/60 (5,00%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	19/184 (10,33%)	17/187 (9,09%)
<i>Knobler 1993</i>	IFN B1b 250 vs PBO	1/6 (16,67%)	1/7 (14,29%)
<i>Wroe 2005</i>	IFN B1b 250 vs PB	3/65 (4,62%)	0/33 (0,00%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	74/515 (14,37%)	44/500 (8,80%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	35/433 (8,08%)	57/437 (13,04%)
<i>AFFIRM</i>	NAT vs PBO	52/627 (8,29%)	31/315 (9,84%)
<i>Saida 2017</i>	NAT vs PBO	1/47 (2,13%)	4/47 (8,51%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	56/425 (13,18%)	86/418 (20,57%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	86/358 (24,02%)	100/355 (28,17%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	9/57 (15,79%)	6/57 (10,53%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	96/411 (23,36%)	93/410 (22,68%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	11/57 (19,30%)	4/61 (6,56%)
<i>TEMPO</i>	TER vs PBO	96/359 (26,74%)	104/363 (28,65%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	114/372 (30,65%)	115/389 (29,56%)
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	56/250 (22,40%)	36/259 (13,90%)
<i>Calabrese 2012</i>	IFN B1a 30 vs GA	8/55 (14,55%)	7/55 (12,73%)
	IFN B1a 44 vs GA	9/55 (16,36%)	
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	85/386 (22,02%)	54/378 (14,29%)
<i>BECOME</i>	pegIFN B1a 125 vs GA	7/36 (19,44%)	4/39 (10,26%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	113/897 (12,60%)	74/448 (16,52%)
<i>EVIDENCE</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	40/339 (11,80%)	32/338 (9,47%)
<i>Calabrese 2012</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	9/55 (16,36%)	8/55 (14,55%)
<i>Mokhber 2015</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	2/23 (8,70%)	3/23 (13,04%)
	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	4/23 (17,39%)	
<i>INCOMIN</i>	IFN B1a 30 vs IFN B1b 250	19/92 (20,65%)	11/96 (11,46%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	33/431 (7,66%)	49/435 (11,26%)
<i>REFORMS</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	9/65 (13,85%)	1/64 (1,56%)
<i>CAMMS223</i>	ALE vs IFN B1a 44	21/113 (18,58%)	45/111 (40,54%)
<i>CARE-MS I</i>	ALE vs IFN B1a 44	19/386 (4,92%)	22/195 (11,28%)
<i>CARE-MS II</i>	ALE vs IFN B1a 44	37/436 (8,49%)	73/231 (31,60%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	22/111 (19,82%)	33/104 (31,73%)

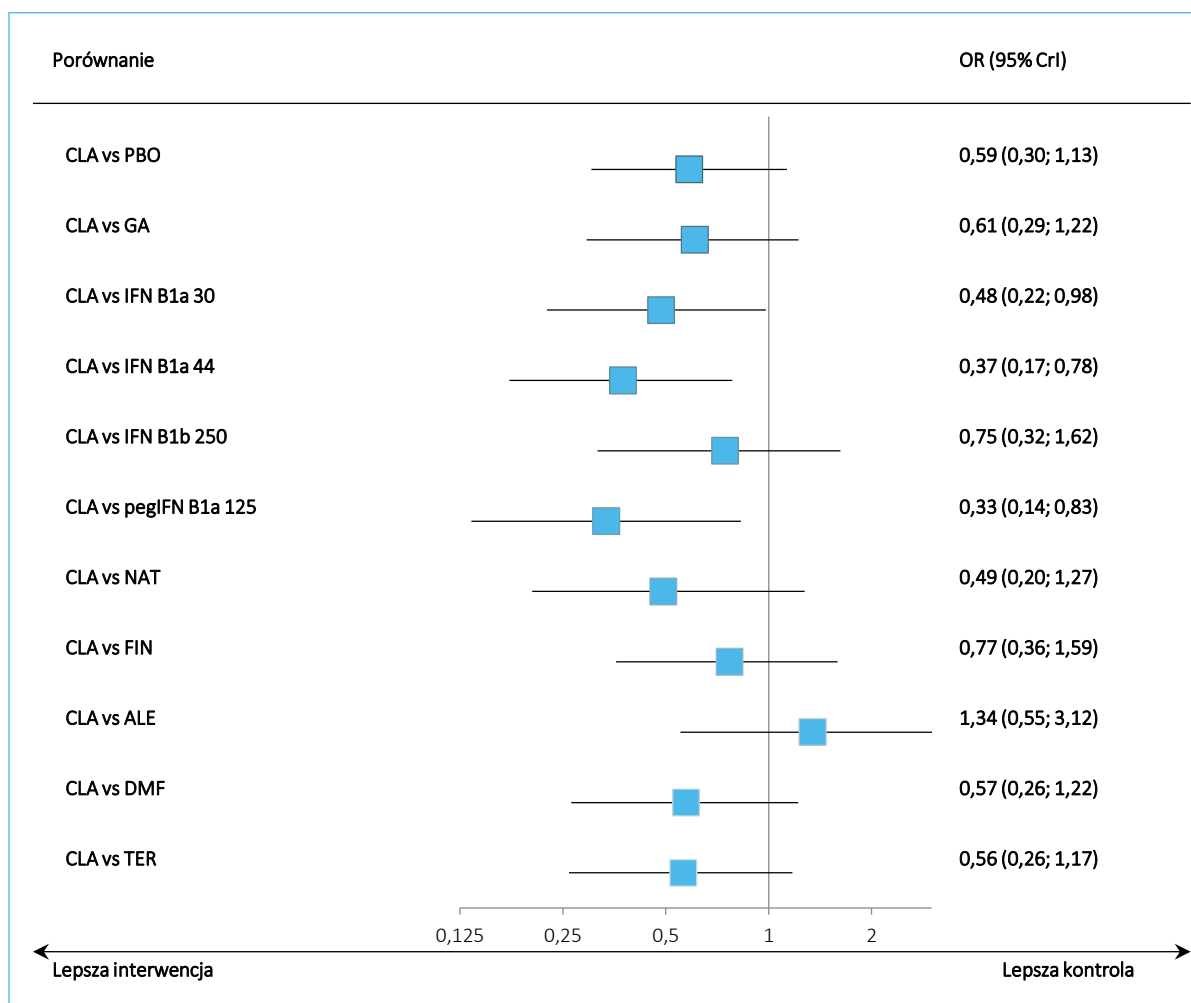
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ryzyka wycofania z badania bez względu na przyczynę zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 144. Iloraz szans wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 510,260	Model random DIC = 507,464
CLA vs PBO	0,58 (0,37; 0,91)	0,59 (0,30; 1,13)
CLA vs GA	0,64 (0,39; 1,03)	0,61 (0,29; 1,22)
CLA vs IFN B1a 30	0,53 (0,32; 0,87)	0,48 (0,22; 0,98)
CLA vs IFN B1a 44	0,39 (0,23; 0,66)	0,37 (0,17; 0,78)
CLA vs IFN B1b 250	0,83 (0,48; 1,44)	0,75 (0,32; 1,62)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,33 (0,18; 0,60)	0,33 (0,14; 0,83)
CLA vs NAT	0,45 (0,24; 0,85)	0,49 (0,20; 1,27)
CLA vs FIN	0,81 (0,49; 1,32)	0,77 (0,36; 1,59)
CLA vs ALE	1,47 (0,80; 2,69)	1,34 (0,55; 3,12)
CLA vs DMF	0,58 (0,35; 0,95)	0,57 (0,26; 1,22)
CLA vs TER	0,58 (0,36; 0,95)	0,56 (0,26; 1,17)

W większości przeprowadzonych porównań nie wykazano znamiennej różnicy między analizowanymi grupami. Jedynie porównanie kładrybiny w tabletkach z interferonem beta-1a podawanym w dawce 30 µg lub 44 µg, a także z peginterferonem beta-1a dało istotne wyniki, wskazujące na mniejszą szansę wycofania z badania pacjentów otrzymujących kładrybinę w tabletkach – OR mieściły się w zakresie od 0,33 do 0,48.

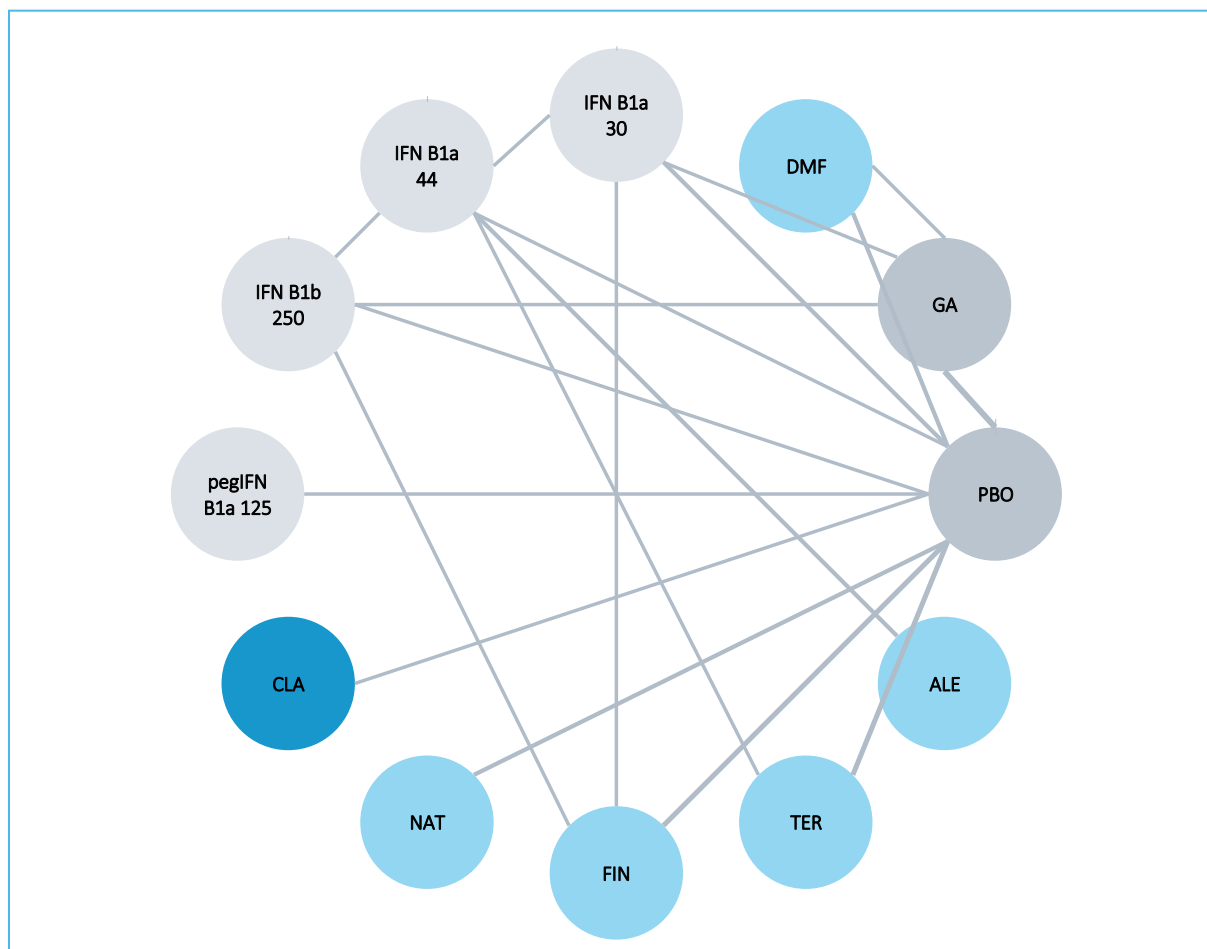
Wykres 66. Iloraz szans wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.10 Wycofanie z badania z powodu AEs

Dane dotyczące częstości wycofywania chorych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych użyte w porównaniu pośrednim pochodzą z 28 badań. Poniższy wykres prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami.

Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 145. Częstość wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	5/125 (4,00%)	1/126 (0,79%)
<i>GALA</i>	GA vs PBO	29/943 (3,08%)	6/461 (1,30%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	9/712 (1,26%)	2/84 (2,38%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	10/360 (2,78%)	11/363 (3,03%)
	DMF vs PBO	21/362 (5,80%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	26/447 (5,82%)	19/450 (4,22%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	2,5/55,5 (4,50%)	0,5/54,5 (,92%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	9/184 (4,89%)	2/187 (1,07%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
Wroe 2005	IFN B1b 250 vs PBO	2/65 (3,08%)	0/33 (0,00%)
ADVANCE	pegIFN B1a 125 vs PBO	24/515 (4,66%)	5/500 (1,00%)
CLARITY	CLA vs PBO	5/433 (1,15%)	5/437 (1,14%)
AFFIRM	NAT vs PBO	15/627 (2,39%)	6/315 (1,90%)
Saida 2017	NAT vs PBO	0/47 (0,0%)	1/47 (2,13%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	13/425 (3,06%)	20/418 (4,78%)
FREEDOMS II	FIN vs PBO	38/358 (10,61%)	19/355 (5,35%)
Saida 2012	FIN vs PBO	6/57 (10,53%)	3/57 (5,26%)
DEFINE	DMF vs PBO	40/411 (9,73%)	22/410 (5,37%)
O'Connor 2006	TER vs PBO	8/57 (14,04%)	4/61 (6,56%)
TEMSO	TER vs PBO	38/359 (10,58%)	29/363 (7,99%)
TOWER	TER vs PBO	58/372 (15,59%)	26/389 (6,68%)
CombiRx	IFN B1a 30 vs GA	4/250 (1,60%)	6/259 (2,32%)
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	13/897 (1,45%)	8/488 (1,64%)
EVIDENCE	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	19/339 (5,60%)	18/338 (5,33%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	9/431 (2,09%)	9/435 (2,07%)
REFORMS	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	6/65 (9,23%)	0/64 (0,00%)
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	1/386 (0,26%)	5/195 (2,56%)
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	1/436 (0,23%)	6/231 (2,60%)
TENERE	TER vs IFN B1a 44	12/111 (10,81%)	22/104 (21,15%)
GOLDEN	FIN vs IFN B1b 250	5/104 (4,81%)	3/47 (6,38%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ryzyka wycofania z badania z powodu AEs zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

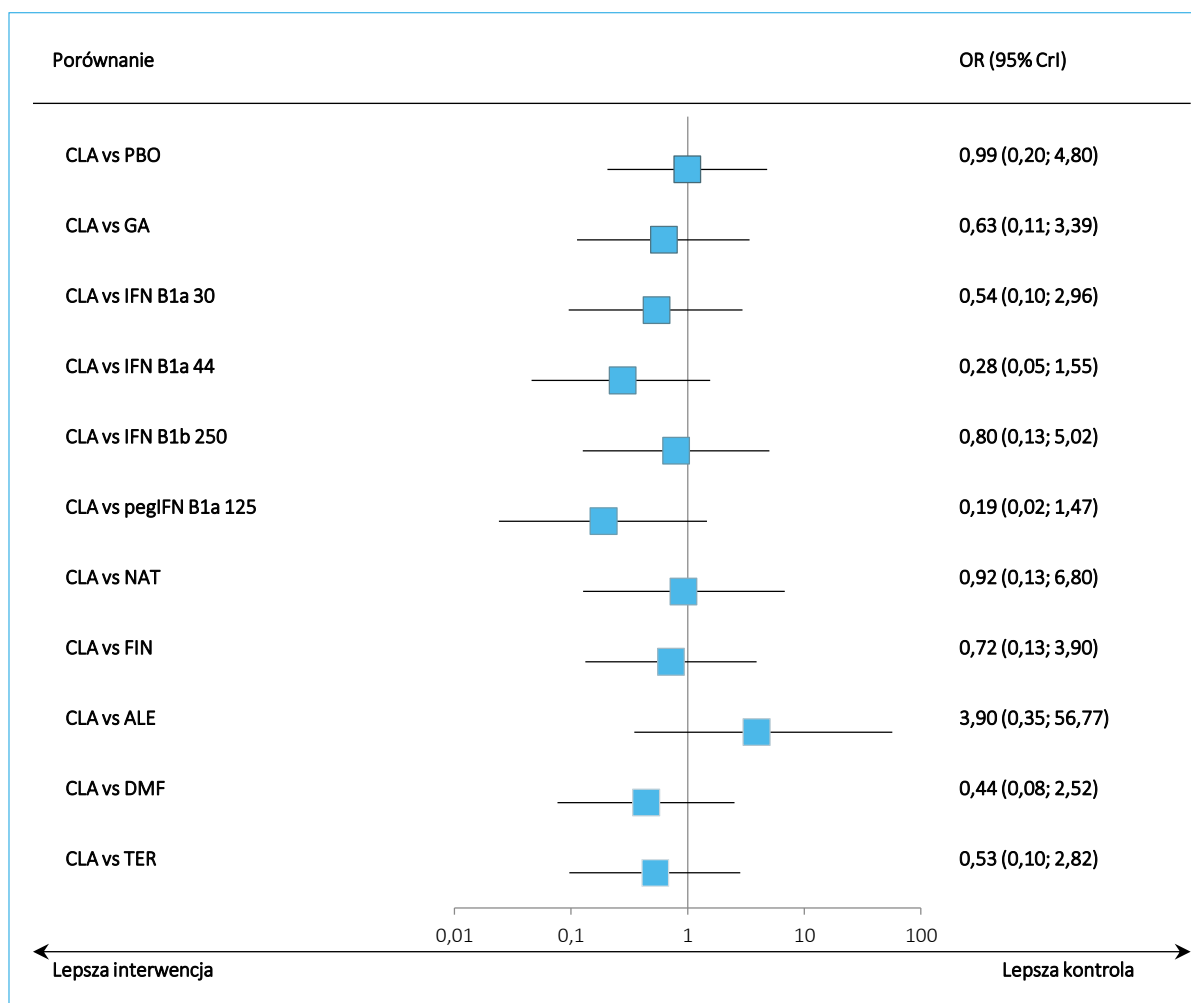
Tabela 146. Iloraz szans wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 318,162	Model random DIC = 315,518
CLA vs PBO	1,01 (0,27; 3,78)	0,99 (0,20; 4,80)
CLA vs GA	0,66 (0,16; 2,66)	0,63 (0,11; 3,39)
CLA vs IFN B1a 30	0,57 (0,14; 2,25)	0,54 (0,10; 2,96)
CLA vs IFN B1a 44	0,32 (0,08; 1,33)	0,28 (0,05; 1,55)

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 318,162	Model random DIC = 315,518
CLA vs IFN B1b 250	0,82 (0,18; 3,70)	0,80 (0,13; 5,02)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,19 (0,04; 0,99)	0,19 (0,02; 1,47)
CLA vs NAT	0,88 (0,18; 4,23)	0,92 (0,13; 6,80)
CLA vs FIN	0,72 (0,18; 2,85)	0,72 (0,13; 3,90)
CLA vs ALE	4,39 (0,56; 45,38)	3,90 (0,35; 56,77)
CLA vs DMF	0,46 (0,12; 1,84)	0,44 (0,08; 2,52)
CLA vs TER	0,55 (0,14; 2,12)	0,53 (0,10; 2,82)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wycofania chorych z badania z powodu wystąpienia AEs dla kladrybiny w tabletkach w porównaniu do aktywnych interwencji; również porównanie kladrybiny w tabletkach z placebo nie wykazało istotnych różnic.

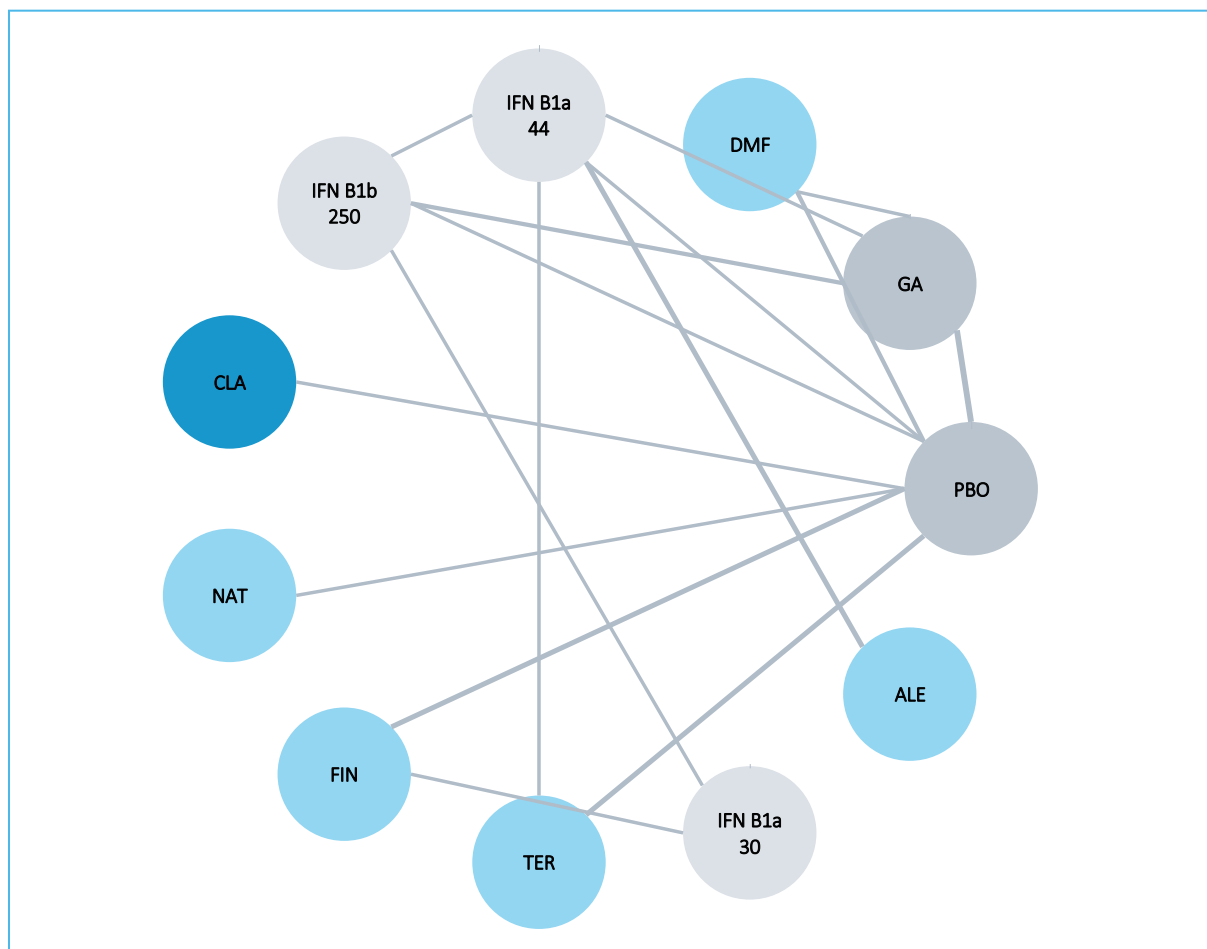
Wykres 68. Iloraz szans wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.11 Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę

Dane dotyczące zakończenia leczenia bez względu na przyczynę pochodzą z 25 badań. Poniższy wykres prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami.

Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 147. Częstość zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	19/125 (15,20%)	17/126 (13,49%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	4/124 (3,23%)	0/31 (0,00%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	62/712 (8,71%)	3/84 (3,57%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	90/360 (25,00%)	131/363 (36,09%)
	DMF vs PBO	109/362 (30,11%)	
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	14/184 (7,61%)	7/187 (3,74%)
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	24/124 (19,35%)	23/123 (18,70%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	38/433 (8,78%)	60/437 (13,73%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
AFFIRM	NAT vs PBO	24/627 (3,83%)	15/315 (4,76%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	80/425 (18,82%)	115/418 (27,51%)
FREEDOMS II	FIN vs PBO	116/358 (32,40%)	123/355 (34,65%)
Saida 2012	FIN vs PBO	9/57 (15,79%)	6/57 (10,53%)
DEFINE	DMF vs PBO	126/411 (30,66%)	143/410 (34,88%)
O'Connor 2006	TER vs PBO	12/57 (21,05%)	4/61 (6,56%)
TEMISO	TER vs PBO	95/359 (26,46%)	104/363 (28,65%)
TOWER	TER vs PBO	126/372 (33,87%)	125/389 (32,13%)
REGARD	IFN B1a 44 vs GA	65/386 (16,84%)	49/378 (12,96%)
BECOME	pegIFN B1a 125 vs GA	4/36 (11,11%)	4/39 (10,26%)
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	104/897 (11,59%)	71/448 (15,85%)
INCOMIN	IFN B1a 30 vs IFN B1b 250	15/92 (16,30%)	9/96 (9,38%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	44/431 (10,21%)	51/435 (11,72%)
REFORMS	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	9/65 (13,85%)	1/64 (1,56%)
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	14/113 (12,39%)	41/111 (36,94%)
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	5/386 (1,30%)	9/195 (4,62%)
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	27/436 (6,19%)	44/231 (19,05%)
TENERE	TER vs IFN B1a 44	22/111 (19,82%)	30/104 (28,85%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ryzyka zakończenia leczenia bez względu na przyczynę zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

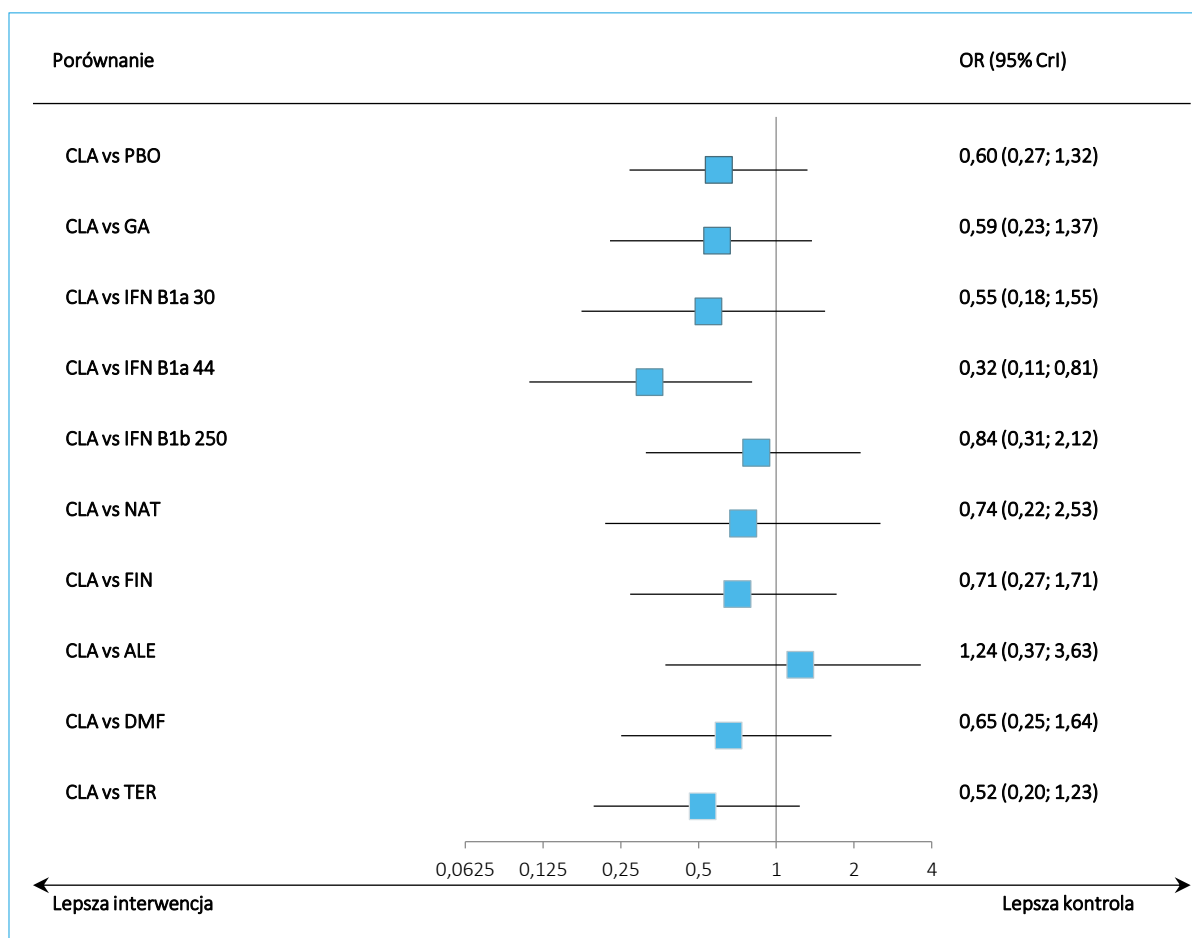
Tabela 148. Iloraz szans zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 348,946	Model random DIC = 344,429
CLA vs PBO	0,60 (0,39; 0,93)	0,60 (0,27; 1,32)
CLA vs GA	0,71 (0,43; 1,15)	0,59 (0,23; 1,37)
CLA vs IFN B1a 30	0,62 (0,34; 1,14)	0,55 (0,18; 1,55)
CLA vs IFN B1a 44	0,41 (0,24; 0,72)	0,32 (0,11; 0,81)
CLA vs IFN B1b 250	0,96 (0,56; 1,63)	0,84 (0,31; 2,12)
CLA vs NAT	0,75 (0,33; 1,65)	0,74 (0,22; 2,53)

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 348,946	Model random DIC = 344,429
CLA vs FIN	0,77 (0,47; 1,25)	0,71 (0,27; 1,71)
CLA vs ALE	1,57 (0,80; 3,08)	1,24 (0,37; 3,63)
CLA vs DMF	0,70 (0,43; 1,12)	0,65 (0,25; 1,64)
CLA vs TER	0,59 (0,36; 0,94)	0,52 (0,20; 1,23)

W populacji ITT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie zakończenia leczenia bez względu na przyczynę w większości przeprowadzonych porównań. Jedyne istotne różnice stwierdzono w porównaniu kladrybiny w tabletkach z interferonem beta-1a 44 µg: szansa wystąpienia tego punktu końcowego była o 68% mniejsza w grupie kladrybiny w tabletkach: OR = 0,32 (95% CrI: 0,11; 0,81), co było znamienym statystycznie wynikiem.

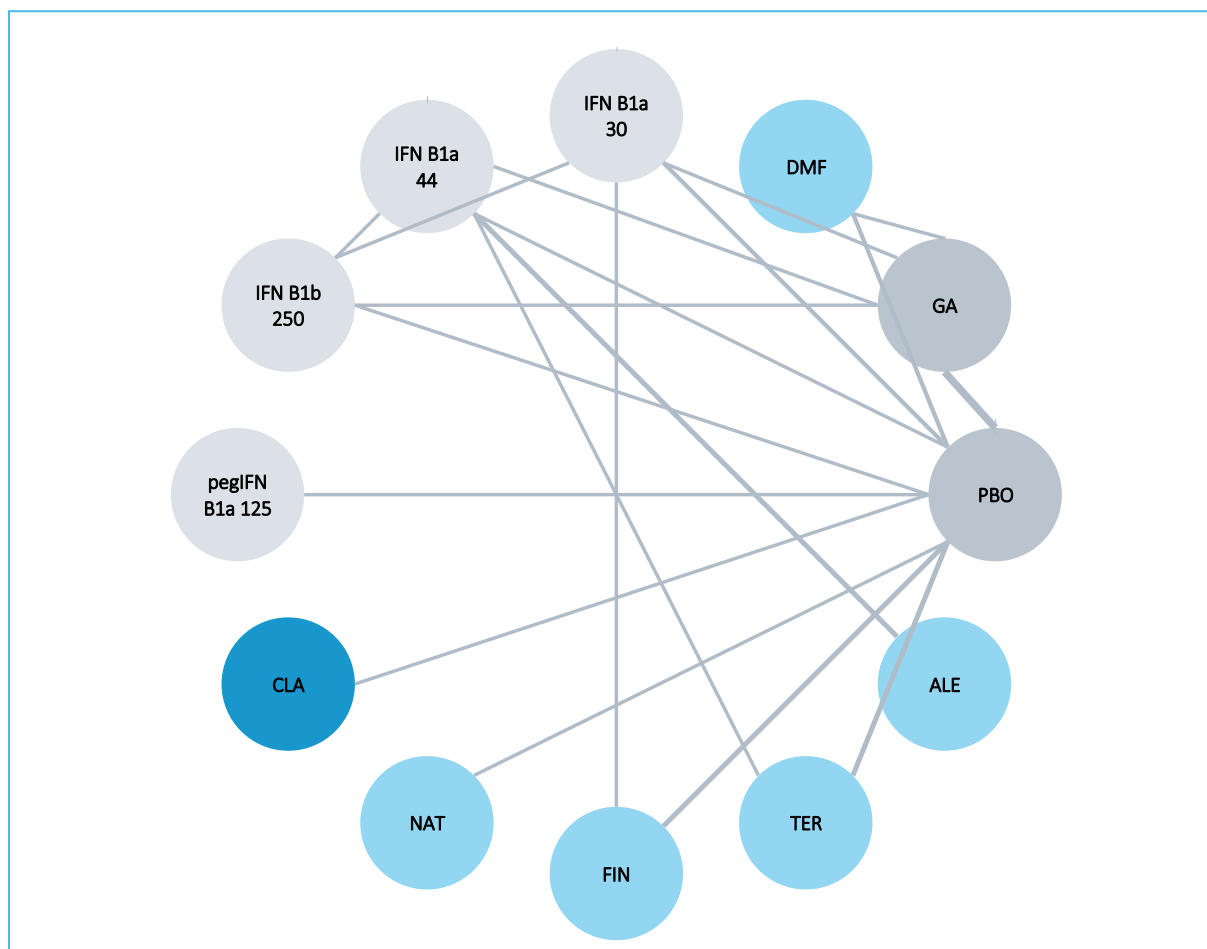
Wykres 70. Iloraz szans zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.12.12 Zakończenie leczenia z powodu AEs

Dane dla odsetka chorych kończących leczenie z powodu AEs pochodziły z 30 badań. Sieć zależności między poszczególnymi próbami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 149. Częstość zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	4/125 (3,20%)	1/126 (0,79%)
<i>ECGT</i>	GA vs PBO	3/119 (2,52%)	2/120 (1,67%)
<i>GALA</i>	GA vs PBO	29/943 (3,08%)	6/461 (1,30%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	2,5/124,5 (2,01%)	0/31 (0,00%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	16/712 (2,25%)	2/84 (2,38%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	35/360 (9,72%)	38/363 (10,47%)
	DMF vs PBO	44/362 (12,15%)	
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	1/55 (1,82%)	0/54 (0,0%)
<i>MSCRG</i>	IFN B1a 30 vs PBO	7/158 (4,43%)	2/143 (1,40%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	7/184 (3,80%)	1/187 (0,53%)
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	10/124 (8,06%)	1/123 (0,81%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	25/515 (4,85%)	7/500 (1,40%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	15/433 (3,46%)	9/437 (2,06%)
<i>AFFIRM</i>	NAT vs PBO	38/627 (6,06%)	13/315 (4,13%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	35/425 (8,24%)	32/418 (7,66%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	35/358 (9,78%)	27/355 (7,61%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	6/57 (10,53%)	3/57 (5,26%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	61/411 (14,84%)	22/410 (5,37%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	8/57 (14,04%)	4/61 (6,56%)
<i>TEMISO</i>	TER vs PBO	39/359 (10,86%)	29/363 (7,99%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	58/372 (15,59%)	24/389 (6,17%)
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	17/250 (6,80%)	11/259 (4,25%)
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	23/386 (5,96%)	19/378 (5,03%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	13/897 (1,45%)	8/448 (1,79%)
<i>INCOMIN</i>	IFN B1a 30 vs IFN B1b 250	1/92 (1,09%)	5/96 (5,21%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	24/431 (5,57%)	16/435 (3,68%)
<i>REFORMS</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	6/65 (9,23%)	0/64 (0,00%)
<i>CAMMS223</i>	ALE vs IFN B1a 44	2/113 (1,77%)	13/111 (11,71%)
<i>CARE-MS I</i>	ALE vs IFN B1a 44	4/386 (1,04%)	5/195 (2,56%)
<i>CARE-MS II</i>	ALE vs IFN B1a 44	13/436 (2,98%)	15/231 (6,49%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	12/111 (10,81%)	22/104 (21,15%)

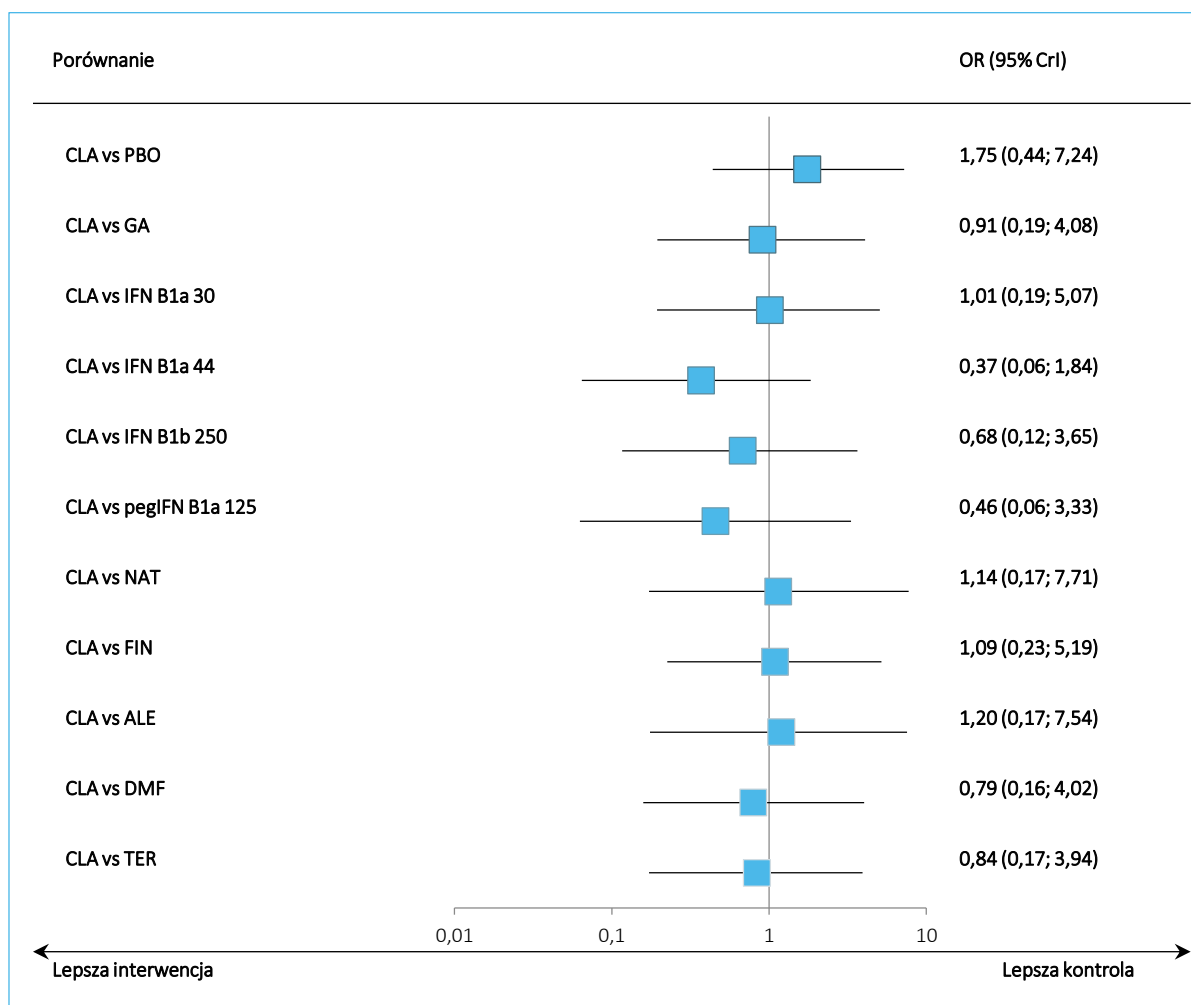
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs zawiera poniższa tabela, ponadto graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 150. Iloraz szans zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 361,716	Model random DIC = 350,641
CLA vs PBO	1,75 (0,76; 4,25)	1,75 (0,44; 7,24)
CLA vs GA	1,09 (0,44; 2,80)	0,91 (0,19; 4,08)
CLA vs IFN B1a 30	1,21 (0,46; 3,34)	1,01 (0,19; 5,07)
CLA vs IFN B1a 44	0,53 (0,20; 1,45)	0,37 (0,06; 1,84)
CLA vs IFN B1b 250	0,86 (0,29; 2,61)	0,68 (0,12; 3,65)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,46 (0,14; 1,54)	0,46 (0,06; 3,33)
CLA vs NAT	1,14 (0,39; 3,34)	1,14 (0,17; 7,71)
CLA vs FIN	1,23 (0,50; 3,17)	1,09 (0,23; 5,19)
CLA vs ALE	1,58 (0,51; 5,07)	1,20 (0,17; 7,54)
CLA vs DMF	0,85 (0,34; 2,18)	0,79 (0,16; 4,02)
CLA vs TER	0,90 (0,37; 2,30)	0,84 (0,17; 3,94)

Szansa zakończenia leczenia z powodu AEs nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy kładrybiną w tabletkach a pozostałymi komparatorami.

Wykres 72. Iloraz szans zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



7.13 Zestawienie wyników porównania pośredniego; populacja ITT

Tabela 151. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach; populacja ITT.

CLA vs	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 12 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 24 mies.	NEDA
NAT	↔	↔	↔	↔	×	×	×	↔
FIN	↔	↔	↔	↔	↔	×	↔	×
ALE	↔	↔	↔	↓	×	×	×	×
TER	↑	↔	↔	↑	×	×	×	↑
DMF	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑
GA	↑	↔	↔	↔	↔	×	↔	↑
PBO	↑	↑	↑	↑	↔	×	↑	↑
IFN B1a 30	↑	↔	↔	↑	×	×	×	×
IFN B1a 44	↑	↔	↔	↔	×	×	×	×
IFN B1b 250	↑	↔	↔	↔	×	×	×	×
pegIFN B1a 125	↑	×	×	×	×	×	×	↑

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

× brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Tabela 152. Zestawienie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach; populacja ITT.

CLA vs	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Wycofanie z badania bez względu na przyczynę	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę	Zakończenie leczenia z powodu AEs
NAT	↔	↔	↔	↔	x	x	x	x	↔	↔	↔	↔
FIN	↔	↔	↔	↔	↑	x	↔	x	↔	↔	↔	↔
ALE	↔	x	x	↔	x	x	x	x	↔	↔	↔	↔
DMF	↔	↔	↔	↔	↔	x	x	x	↔	↔	↔	↔
TER	↔	↔	↓	x	↔	x	x	x	↔	↔	↔	↔
GA	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
PBO	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
IFN B1a 30	↔	↔	↓	x	↔	↔	↔	x	↑	↔	↔	↔
IFN B1a 44	↔x	x	↓	↔	↑	x	x	x	↑	↔	↑	↑
IFN B1b 250	↔	↔	↔	↔	↑	x	x	x	↔	↔	↔	↔
pegIFN B1a 125	↔	↔	x	x	↑	↔	x	↔	↑	↔	x	↔

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

x brak możliwości wykonania porównania pośredniego;

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach na podstawie EPAR

W pełnym dokumencie EPAR dotyczącym leku MAVENCLAD® (EMA 2017) przedstawiono długoterminową ocenę bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach. Dane pochodzą z 4 zakończonych badań II/III fazy *CLARITY*, *CLARITY EXTENSION*, *ONWARD* i *ORACLE*, oraz danych z będącego ciągle w toku badania obserwacyjnego *PREMIERE* i badania obserwacyjnego *RECORD MS*. Badania *ONWARD* i *ORACLE* nie były uwzględniane w niniejszym raporcie ze względu na niewłaściwą interwencję lub populację – skomarzenie kladrybiny w tabletkach z interferonem beta w *ONWARD* oraz chorzy z CIS, z jeszcze niezdiagnozowanym SM w *ORACLE*.

Badanie *PREMIERE* ma na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa u chorych uczestniczących w jednym z pięciu badań klinicznych oceniających kladrybinę w tabletkach, którzy zakończyli już fazę aktywnego leczenia tym lekiem. Badanie nie zostało jeszcze zakończone i opublikowane. Jego wstępne wyniki (data odcięcia: 20.02.2015) opisano w EPAR i zostały uwzględnione przez EMA przy rejestracji produktu leczniczego MAVENCLAD®.

Badanie *RECORD MS* miało na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w dawce komercyjnej – wyniki nie zostały jeszcze opublikowane i brak jest informacji o jego statusie. Jego wyniki nie zostały uwzględnione w ocenie EPAR.

Tabela 153. Przegląd badań obserwacyjnych oceniających kladrybinę w tabletkach.

Badanie	Sponsor / Liczba ośrodków	Metodyka badania	Schemat leczenia	Liczba włączonych / ocenianych pacjentów
rejestr <i>PREMIERE</i>	USA: EMD Serono, Inc; ok. 234 ośrodki reszta świata: Merck Serono SA	prospektywna, obserwacyjna, długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie rejestru, do którego włączano pacjentów biorących udział w przynajmniej jednym badaniu dotyczącym kladrybiny w tabletkach: <i>CLARITY, CLARITY EXTENSION, ONWARD, ORACLE</i> i badaniu oceniającym interakcje pantoprazolu z doustną kladrybiną (Protocol 27967)	leczenie stosowane w ramach badań klinicznych; w ramach rejestru kladrybina nie była już podawana	data odciążenia danych: 20 lutego 2015, 1133 włączonych chorych (zaplanowano włączenie 2175 chorych), w momencie odciążenia danych – badanie w toku ocena bezpieczeństwa: N = 1133 ocena liczby limfocytów: N = 1133
badanie <i>RECORD MS</i>	Australia: Merck Serono Australia Pty Ltd; 7 ośrodków w Australii	prospektywne, obserwacyjne, porejestacyjne (<i>post-authorization</i>) badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania kladrybiny w tabletkach u chorych nieleczonych wcześniej kladrybiną w ramach australijskiego programu mającego na celu wprowadzenie leku na rynek australijski (<i>Australian Patient Familiarization Program</i>)	kladrybina w tabletkach podawana w ramach rutynowej opieki medycznej	włączono 35 chorych; kolejni pacjenci nie będą włączani

Badanie *RECORD MS* było wieloośrodkowym, prospektywnym, jednoramiennym badaniem kohortowym prowadzonym w populacji pacjentów z diagnozą RMS w ramach australijskiego programu mającego na celu wprowadzenie kladrybiny w tabletkach na rynek australijski, u których terapię rozpoczęto w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Głównym celem badania była długoterminowa ocena bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach u chorych na SM, poprzez oszacowanie częstości ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych w okresie wykraczającym poza okres ekspozycji na kladrybinę w tabletkach, w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Po dopuszczeniu kladrybiny w tabletkach do stosowania w RRMS w Australii i (i Rosji) w roku 2010, produkt został następnie wycofany w 2011 roku przez producenta z rynku w tych 2 krajach. Włączanie pacjentów do badania *RECORD MS* zakończono na 35 uczestnikach. Obecnie, w 2017 roku, australijska agencja TGA, zaktualizowała status rejestracyjny kladrybiny w tabletkach pod kątem wskazania, dawkowania i informacji o bezpieczeństwie produktu, uznając dodatkowe dane kliniczne i dopuszczając go do obrotu pod nazwą MAVENCLAD® (*Merck 2017*).

W ocenie EPAR wyróżniono 3 kohorty pacjentów, spośród których tylko jedna spełnia kryteria przyjęte w niniejszym raporcie: kohorta doustnej monoterapii kladrybiną (*Monotherapy Oral*): zawierająca dane dotyczące bezpieczeństwa ze wszystkich badań, w których stosowano kladrybinę w tabletkach w monoterapii (*CLARITY, CLARITY EXTENSION, ORACLE* i *PREMIERE*), umożliwiającą rozróżnienie dawek leku oraz czasu jego podawania. Pozostałe dwie kohorty prezentują dane uwzględniające również ocenę kladrybiny pozajelitowej (podawanej w iniekcji) – z badań podwójnie zaślepionych kontrolowanych

placebo (*Placebo-controlled Double-blind*), oraz ze wszystkich dostępnych badań II/III fazy (*All Exposed*).

Wszystkie analizy danych klinicznych dotyczą populacji analizy bezpieczeństwa (*safety set*), uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę kladrybiny w tabletkach, placebo, kladrybiny w tabletkach plus towarzyszącej aktywnej terapii (IFN beta) lub placebo plus IFN beta. Analizę bezpieczeństwa wykonano w kohorcie pacjentów z dużą aktywnością choroby (HDA) – dane z populacji HDA z *CLARITY*, *CLARITY EXTENSION* i *ONWARD*.

Ekspozycja

W obrębie kohorty *All Exposed* przynajmniej jedną dawkę kladrybiny otrzymało 1976 pacjentów, a placebo – 802. Kladrybina była oceniana w dłuższym okresie niż placebo, średnio 4,4 lat vs 2,3 lat, co daje 8650 pacjentolat (PY) leczenia kladrybiną i 2361 pacjentolat (PY) dla placebo.

Tabela 154. Czas ekspozycji w kohorcie uwzględniającej wszystkie dostępne dane oraz kohorcie doustnej monoterapii kladrybiną.

Kohorta	Placebo (n; PY)	Kladrybina (n; PY)	Kladrybina 3,5 mg/kg (n; PY)	Kladrybina 3,5 mg/kg <i>re-exposed</i> * (n; PY)	Kladrybina 5,25 mg/kg (n; PY)	Kladrybina 5,25 mg/kg <i>re-exposed</i> * (n; PY)
Liczba pacjentów z ekspozycją; pacjentolata						
All Exposed	802; 2361,13	1976; 8650,16	–	–	–	–
Placebo-controlled Double-blind	745; 1135,29	1458; 2400,17	–	–	–	–
Monotherapy Oral	641; 2025,97	–	923; 3432,65	195; 769,35	632; 2136,61	195; 755,20
Mediana czasu pozostawania w badaniu (Q1, Q3) [tygodnie]						
All Exposed	122,00 (95,14, 184,86)	230,64 (118,29, 301,07)	–	–	–	–
Placebo-controlled Double-blind	95,00 (65,14, 95,71)	95,14 (82,86, 96,14)	–	–	–	–
Monotherapy Oral	133,14 (96,29, 212,29)	–	156,14 (110,00, 272,14)	227,57 (123,00, 295,29)	148,79 (98,21, 251,50)	226,57 (121,86, 287,43)

* pacjenci ponownie otrzymujący leczenie, dla ramion 3,5 mg i 5,25 mg/kg *re-exposed*, skumulowana dawka obliczana jest od daty pierwszego leczenia.

W dokumencie wyróżniono 4 grupy chorych z dużą aktywnością choroby (HDA1, HDA2, HDA3 oraz HDA4), różnie zdefiniowane, których definicje podsumowano w tabeli poniżej. Definicja określana jako

HDA4 była zgodna z definicją HDA przyjętą w niniejszej analizie. W zależności od przyjętej definicji kohorty HDA, dla kladrybiny w tabletkach w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg, liczebność populacji wynosiła do 250 pacjentów, spośród których u 243 czas ekspozycji na lek wynosił przynajmniej 6 miesięcy, 217 – przynajmniej 12 miesięcy, 150 – przynajmniej 2 lata i 10 – przynajmniej 5 lat.

Tabela 155. Liczba pacjentów i czas ekspozycji na lek w obrębie wyróżnionych w analizie bezpieczeństwa podgrup HDA.

	Placebo	Kladrybina 3,5 mg/kg	Kladrybina 3,5 mg/kg re-exposed*	Kladrybina 5,25 mg/kg	Kladrybina 5,25 mg/kg re-exposed*
HDA1: ≥ 1 rzut w poprzednim roku pomimo terapii DMD i ≥ 1 zmiana T1 Gd+ lub 9 zmian T2, lub ≥ 2 rzuty w poprzednim roku (brak stos. DMD w historii lub czas terapii DMD < 1 roku) i ≥ 1 zmiana T1 Gd+					
Populacja HDA1	(N=114)	(N=250)	(N=69)	(N=77)	(N=30)
PY ekspozycji	249,670	531,943	97,257	229,604	66,730
HDA2: ≥ 2 rzuty w poprzednim roku (bez względu na status wcześniejszego leczenia)					
Populacja HDA2	(N=150)	(N=243)	(N=66)	(N=133)	(N=58)
PY ekspozycji	332,901	603,644	130,905	379,510	139,910
HDA3: ≥ 2 rzuty w poprzednim roku (bez względu na status wcześniejszego leczenia) i ≥ 1 zmiana T1 Gd+ lub 9 zmian T2					
Populacja HDA3	(N=140)	(N=217)	(N=54)	(N=122)	(N=51)
PY ekspozycji	313,517	530,543	104,851	348,679	122,746
HDA4: ≥ 1 rzut w poprzednim roku pomimo terapii DMD i ≥ 1 zmiana T1 Gd+ lub 9 zmian T2, lub ≥ 2 rzuty w poprzednim roku (bez względu na status wcześniejszego leczenia)					
Populacja HDA4	(N=197)	(N=377)	(N=103)	(N=154)	(N=65)
PY ekspozycji	427,866	866,617	174,130	441,090	153,966

* skumulowana dawka obliczana od daty pierwszego leczenia.

W kohorcie doustnej monoterapii mediana wieku pacjentów, którzy otrzymali placebo i kladrybinę była podobna: 36,6 (zakres: 18-64) i 36,5 (zakres: 18-65) lat. Większość pacjentów była w wieku ≤ 40 lat (64,7% placebo i 64,1% kladrybina), około dwie trzecie populacji stanowiły kobiety (odpowiednio 66,1% vs 66,3%). Przeważającą większość stanowili pacjenci rasy białej (96,9% placebo i 97,3% kladrybina). Średni czas trwania choroby na początku obserwacji wynosił 8,9 (zakres: 0,4-39,5) lat dla placebo i 7,9 (zakres: 0,3-42,3) dla kladrybiny w tabletkach. Średni początkowy wynik EDSS wynosił 2,5 dla placebo i 2,6 dla kladrybiny w tabletkach. Średnia liczba zmian T1 Gd+ wyniosła odpowiednio w tych grupach 0,8 i 1,1, a zmian T2 – 27,1 i 29,6. Około 20% pacjentów było wcześniej leczonych DMD, a większość z nich otrzymywała pierwszą linię terapii SM. Wyjściowe charakterystyki pacjentów były porównywalne dla grupy placebo i grupy kladrybiny w tabletkach.

Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa wykonana była wg MedDRA wersja 17.1. Dane na temat zdarzeń niepożądanych dotyczyły AEs odnotowanych w trakcie terapii (TEAEs). AE uznawane było za TEAE jeśli wystąpiło w dniu podania pierwszej dawki leku i w dalszym okresie leczenia (tj. AE nie raportowane przed rozpoczęciem leczenia lub którego nasilenie pogorszyło się w trakcie leczenia, w porównaniu do nasilenia sprzed rozpoczęcia terapii). AE uznawano za związane z leczeniem (TRAE), jeśli badacz uznał związek danego AE za prawdopodobny, możliwy lub bez wątplenia związany ze stosowaną terapią. W przeciwnym razie AE było uznawane za niezwiązane z leczeniem. W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące bezpieczeństwa stosowanej terapii w kohorcie doustnej monoterapii (*Monotherapy Oral*).

Tabela 156. Zdarzenia niepożądane w kohorcie doustnej monoterapii.

AE	Dawka kladrybiny w tabletkach (mg/kg)														
	Placebo (N=641)			3,5 mg/kg (N=923)			3,5 mg/kg re-exposed* (N=195)			5,25 mg/kg (N=632)			5,25 mg/kg re-exposed* (N=195)		
	n	T	Adj-AE/100PY	n	T	Adj-AE/100PY	n	T	Adj-AE/100PY	n	T	Adj-AE/100PY	n	T	Adj-AE/100PY
≥1 TEAE	515	546,3	94,26	773	748,4	103,29	157	207,9	75,51	548	423,3	129,46	165	206,5	79,89
≥1 ciężkie (serious) TEAE	67	1876,3	3,57	124	3096,8	4,00	30	699,7	4,29	72	2133,2	3,38	30	667,5	4,49
≥1 ciężkie (serious) TEAE prowadzące do zgonu	5	2024,7	0,25	9	3431,0	0,26	1	769,3	0,13	1	2316,6	0,04	1	755,2	0,13
≥1 TEAE prowadzące do zakończenia leczenia	21	1993,7	1,05	67	3229,0	2,07	27	672,2	4,02	53	2174,6	2,44	30	656,1	4,57
≥1 TEAE związane z leczeniem	291	1162,8	25,03	542	1605,5	33,76	118	355,2	33,22	426	833,9	51,09	126	340,3	37,03
≥1 poważne (severe) TEAE	57	1912,5	2,98	115	3111,2	3,70	34	666,6	5,10	85	2052,7	4,14	30	670,6	4,47

* pacjenci ponownie otrzymujący leczenie, dla ramion 3,5 mg i 5,25 mg/kg re-exposed, skumulowana dawka obliczana jest od daty pierwszego leczenia;

n – liczba chorych ze zdarzeniem; T – całkowity czas pozostawania w badaniu w latach (w przypadku kilku zdarzeń u jednego pacjenta, jest to czas do pierwszego zdarzenia; w przypadku braku zdarzenia przyjęto czas obserwacji dla danego pacjenta); Adj-AE/100 PY – liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat.

Generalnie TEAEs były obserwowane częściej u chorych leczonych kladrybiną w tabletkach niż placebo; odnotowano zwiększenie częstości AEs wraz ze wzrostem dawki leku. **Najczęściej występującymi AEs były zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zakażenia i zarażenia (w tym zakażenie półpaścem).** Najczęstszym raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy, odnotowany z podobną częstością w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg i placebo, odpowiednio 8,71 vs 8,82 na 100PY. Do

TEAEs występujących z większą częstością w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo (częstość AEs na 100PY, różnica między grupami $\geq 0,50$) należały:

- Limfopenia (7,94 vs 1,06),
- Ból pleców (3,27 vs 2,43),
- Zapalenie oskrzeli (1,70 vs 1,12),
- Leukopenia (1,31 vs 0,40),
- Lęk/niepokój (1,12 vs 0,60),
- Zakażenie półpaścem (0,83 vs 0,20),
- Zmniejszenie liczby limfocytów (0,78 vs 0,10),
- Neutropenia (0,80 vs 0,20).

W przypadku limfopenii odnotowano związek z dawką leku (większa dawka – większa częstość).

Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi z większą częstością w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, dla których również stwierdzono związek z dawką leku były łysienie i wysypka.

Częstość występowania łysienia (na 100PY) wyniosła w kohorcie doustnej monoterapii – 0,40 dla placebo vs 0,60 – kladrybina 3,5 mg/kg i 0,97 – kladrybina 5,25 mg/kg. Podobne wyniki obserwowano w badaniu *CLARITY*, 1,10 dla placebo, 3,50 – kladrybina 3,5 mg/kg i 3,10 – kladrybina 5,25 mg/kg. Częstość występowania wysypki (na 100PY) w kohorcie doustnej monoterapii wyniosła 0,45 dla placebo vs 0,60 – kladrybina 3,5 mg/kg i 0,75 – kladrybina 5,25 mg/kg. Również w tym wypadku wyniki były podobne do uzyskanych w badaniu *CLARITY*, 1,1 dla placebo, 2,4 – kladrybina 3,5 mg/kg i 3,10 – kladrybina 5,25 mg/kg.

W poniższej tabeli przedstawiono najczęściej raportowane TEAEs w kohorcie doustnej monoterapii.

Tabela 157. Najczęstsze TEAEs w kohorcie doustnej monoterapii.

AE	Placebo (N=641)			Dawka kladrybiny w tabletkach (mg/kg)											
	n	T	Adj-AE/ 100PY	3,5 mg/kg (N=923)			3,5 mg/kg <i>re-exposed</i> * (N=195)			5,25 mg/kg (N=632)			5,25 mg/kg <i>re-exposed</i> * (N=195)		
	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY
≥ 1 TEAE	515	546,3	94,26	773	748,4	103,29	157	207,9	75,51	548	423,3	129,46	165	206,5	79,89
Zakażenia i zarażenia	314	1160,8	27,05	478	1917,5	24,93	99	460,1	21,52	352	1245	28,27	100	448,6	22,29
Zapalenie nosa i gardła	97	1764,5	5,5	158	2951	5,35	24	701,9	3,42	107	2011,6	5,32	31	664,6	4,66
Zakażenie górnych dróg oddechowych	61	1869,1	3,26	109	3112	3,5	19	703,1	2,7	87	2052,5	4,24	26	675,9	3,85
Grypa	51	1898,1	2,69	87	3169,5	2,74	16	726	2,2	60	2141,8	2,8	25	693,4	3,61
Zapalenie oskrzeli	22	1964,4	1,12	55	3234,1	1,7	5	764,4	0,65	31	2219,1	1,4	12	725	1,66
Zakażenie dróg moczowych	46	1916,8	2,4	55	3249,7	1,69	17	714,6	2,38	40	2202,7	1,82	17	709,4	2,4
Zakażenie płóćcami	4	2019	0,2	28	3360,2	0,83	7	749,1	0,93	19	2257,8	0,84	11	719,3	1,53
Zapalenie gardła	31	1961,4	1,58	27	3348	0,81	4	752,1	0,53	28	2238,9	1,25	2	746,8	0,27
Katar	22	1962,3	1,12	24	3354	0,72	9	738,5	1,22	22	2247,7	0,98	1	752,4	0,13
Zaburzenia układu nerwowego	226	1429,5	15,81	327	2346,7	13,93	42	633,1	6,63	232	1576,4	14,72	58	587,6	9,87
Ból głowy	144	1631,9	8,82	230	2641,9	8,71	22	649,9	3,17	163	1787,7	9,12	30	652,7	4,6
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	36	1944,4	1,85	47	3268	1,44	4	758,1	0,53	30	2198,1	1,36	5	743,9	0,67

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

AE	Placebo (N=641)			Dawka kladrybiny w tabletkach (mg/kg)											
	n	T	Adj-AE/ 100PY	3,5 mg/kg (N=923)			3,5 mg/kg <i>re-exposed</i> * (N=195)			5,25 mg/kg (N=632)			5,25 mg/kg <i>re-exposed</i> * (N=195)		
	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY
Rzut SM	11	2014	0,55	21	3404,9	0,62	3	763,8	0,39	10	2307	0,43	8	744,2	1,07
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	197	1454,9	13,54	278	2482	11,2	44	623	7,06	213	1625,2	13,11	38	655	5,8
Nudności	62	1845,6	3,36	86	3134,4	2,74	13	723,2	1,8	77	2071,6	3,72	6	743,3	0,81
Biegunka	44	1915,9	2,3	68	3202	2,12	6	747,6	0,8	50	2160,8	2,31	10	735	1,36
Ból górnej części brzucha	22	1969,2	1,12	42	3283,1	1,28	4	758,2	0,53	28	2235,7	1,25	6	734,5	0,82
Ból zęba	22	1957,5	1,12	35	3335,8	1,05	7	757,5	0,92	37	2199,7	1,68	3	742	0,4
Ból brzucha	23	1966,2	1,17	30	3346,2	0,9	3	766,1	0,39	25	2239,7	1,12	6	734,6	0,82
Zaparcia	22	1968,7	1,12	24	3368,3	0,71	5	754,5	0,66	19	2247,2	0,85	5	744,6	0,67
Wymioty	24	1982,6	1,21	21	3363,7	0,62	5	756,2	0,66	22	2246,7	0,98	0	0	0
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	47	1901,6	2,47	276	2543,4	10,85	84	487,4	17,24	236	1519,1	15,54	89	466,7	19,07
Limfopenia	21	1985	1,06	217	2731,8	7,94	72	519,4	13,86	206	1632,1	12,62	82	492,4	16,65
Leukopenia	8	2008,4	0,4	43	3276,9	1,31	20	712,3	2,81	46	2177,5	2,11	20	693,8	2,88
Neutropenia	4	2015	0,2	27	3362,8	0,8	8	729,4	1,1	17	2265	0,75	10	722	1,39
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki pod-	153	1608	9,51	245	2654,5	9,23	46	615,5	7,47	182	1746,4	10,42	50	593,1	8,43

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

AE	Placebo (N=641)			3,5 mg/kg (N=923)			Dawka kladrybiny w tabletkach (mg/kg) 3,5 mg/kg <i>re-exposed</i> * (N=195)			5,25 mg/kg (N=632)			5,25 mg/kg <i>re-exposed</i> * (N=195)		
	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY
skórnej															
Ból pleców	46	1890	2,43	102	3115,8	3,27	16	724,4	2,21	68	2109,8	3,22	18	695,1	2,59
Ból stawów	38	1938,8	1,96	63	3236	1,95	5	756,1	0,66	40	2191,6	1,83	8	729,3	1,1
Ból kończyn	33	1965,6	1,68	50	3283,6	1,52	10	726,9	1,38	43	2203	1,95	11	727,4	1,51
Ból mięśni	21	1966,3	1,07	28	3356,9	0,83	0	0	0	18	2261,1	0,8	6	740,8	0,81
Ból mięśniowo-szkieletowy	16	1989,1	0,8	19	3375,9	0,56	1	764,8	0,13	12	2287,7	0,52	10	728,5	1,37
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	168	1558,5	10,78	213	2717,1	7,84	34	656,5	5,18	157	1824	8,61	31	663,7	4,67
Objawy grypopodobne	61	1857,4	3,28	75	3167,6	2,37	14	731,7	1,91	45	2186,1	2,06	11	727,3	1,51
Zmęczenie	47	1897,2	2,48	54	3252,1	1,66	8	734,8	1,09	44	2167,1	2,03	10	728,3	1,37
Gorączka	20	1980,8	1,01	36	3341,5	1,08	3	761,9	0,39	27	2244,9	1,2	5	735,2	0,68
Astenia	25	1941,8	1,29	33	3311,5	1	4	750,9	0,53	27	2237,2	1,21	3	746	0,4
Zaburzenia parametrów laboratoryjnych	83	1802,4	4,61	145	2939,6	4,93	27	692,4	3,9	96	2034,6	4,72	28	660,1	4,24
Zmniejszenie liczby limfo- cytów	2	2023,1	0,1	26	3337,4	0,78	6	756,5	0,79	30	2212,5	1,36	8	729,3	1,1
Zaburzenia psychiatryczne	85	1787,8	4,75	121	3009,3	4,02	18	709,5	2,54	95	2014,6	4,72	19	695,7	2,73

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

AE	Placebo (N=641)			Dawka kladrybiny w tabletkach (mg/kg)											
	n	T	Adj-AE/ 100PY	3,5 mg/kg (N=923)			3,5 mg/kg <i>re-exposed</i> * (N=195)			5,25 mg/kg (N=632)			5,25 mg/kg <i>re-exposed</i> * (N=195)		
	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY
Bezsenność	32	1938,7	1,65	46	3285,5	1,4	4	751,4	0,53	24	2245	1,07	4	742,2	0,54
Depresja	23	1960,6	1,17	46	3298,1	1,39	9	745,8	1,21	34	2237,3	1,52	5	740,1	0,68
Lęk	12	2002,3	0,6	37	3312,1	1,12	3	762,9	0,39	26	2225,5	1,17	5	744,5	0,67
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	95	1770,8	5,36	118	3065,2	3,85	16	711,9	2,25	104	1986,6	5,24	19	695,8	2,73
Ból części ustnej gardła	35	1929,2	1,81	44	3278,8	1,34	5	749,9	0,67	42	2197,1	1,91	5	738,4	0,68
Kaszel	27	1968,3	1,37	34	3336,6	1,02	9	738,8	1,22	31	2236,4	1,39	6	737,3	0,81
Zaburzenia naczyniowe	45	1909,6	2,36	72	3231,2	2,23	8	746,9	1,07	44	2174,3	2,02	14	716,4	1,95
Nadciśnienie tętnicze	25	1965,3	1,27	35	3338,5	1,05	5	752,2	0,66	28	2222,4	1,26	5	743,1	0,67
Zaburzenia ucha i błędnika	35	1930,6	1,81	53	3269	1,62	9	741	1,21	59	2164,3	2,73	9	727,8	1,24
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	22	1966,4	1,12	35	3317,9	1,05	6	750,2	0,8	28	2247,4	1,25	5	736,6	0,68
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	81	1830,4	4,43	115	3090,3	3,72	17	713,5	2,38	67	2162,5	3,1	34	664,3	5,12
Upadek	13	1985,9	0,65	24	3371,1	0,71	2	759,4	0,26	17	2282,1	0,74	5	740,4	0,68

* pacjenci ponownie otrzymujący leczenie, dla ramion 3,5 mg i 5,25 mg/kg *re-exposed*, skumulowana dawka obliczana jest od daty pierwszego leczenia; n – liczba chorych ze zdarzeniem; T – całkowity czas pozostawania w badaniu w latach (w przypadku kilku zdarzeń u jednego pacjenta, jest to czas do pierwszego zdarzenia; w przypadku braku zdarzenia przyjęto czas obserwacji dla danego pacjenta); Adj-AE/100 PY – liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Populacja z dużą aktywnością choroby (HDA)

W obrębie każdej z podgrup HDA, zdefiniowanych w ramach analizy bezpieczeństwa w EPAR (szczegóły na początku tego rozdziału), limfopenia była raportowana z większą częstością w porównaniu do placebo. Należy zaznaczyć, że populacja opisana w EPAR jako HDA4 odpowiadała definicji HDA przyjętej w niniejszej analizie. **Porównanie podgrupy HDA4 z pozostałymi podgrupami HDA (nie-HDA4) nie wykazało poważnych różnic w obserwowanym profilu bezpieczeństwa.** Całkowita częstość SAEs była wyższa w podgrupie HDA4 (6,63 /100PY) w porównaniu z nie-HDA4 (4,22 /100PY). Częstość występowania limfopenii była podobna w podgrupie HDA4 i nie-HDA4 (10,77 vs 11,89). Częstość zakażeń i zarażeń ogółem również była podobna pomiędzy wyróżnionymi podgrupami HDA dla kladrybiny w tabletkach (31,03 vs 29,37, HDA4 vs nie-HDA4), podobnie jak i dla odpowiadających podgrup placebo (31,53 vs 30,44). Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych wyniosła dla kladrybiny w tabletkach 1,06 /100PY w podgrupie HDA4 i 1,76 /100PY w nie-HDA4.

Ból górnej części brzucha, zaparcia, nudności, upadek, bóle stawów, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy i ból kończyn raportowano z nieznacznie większą częstością w podgrupie HDA4 kladrybiny w tabletkach niż w nie-HDA4. Taki sam trend zaobserwowano w podgrupach HDA4 dla placebo. Częstość występowania astenii również była nieco większa w podgrupie HDA4 kladrybiny w tabletkach niż w nie-HDA4, jednak częstość w grupie kladrybiny w tabletkach podobnie jak placebo HDA4 była niższa niż częstość w nie-HDA4 dla placebo, co sugeruje przypadkowy charakter wyników uzyskanych dla astenii. W przypadku łysienia stwierdzono wyższą jego częstość w podgrupie HDA4 kladrybiny w tabletkach w porównaniu do nie-HDA4, a taki sam trend zaobserwowano w podgrupach placebo.

Nasilenie AEs i ich związek ze stosowanym leczeniem

Większość TEAEs w kohorcie doustnej monoterapii miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Poważna limfopenia była jedynym poważnym (*severe*) AE odnotowanym częściej (różnica $\geq 0,5$ AE /100PY) w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg niż w placebo, 0,59 vs 0,00.

Większość TEAEs uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem występowała z częstością $< 0,10$ /100PY. Pośród TEAEs związanych z leczeniem, pięć AE raportowano z większą częstością w grupach kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg niż w grupie placebo:

- Limfopenia: 0,65 vs 7,38 vs 12,31 (Adj-AE /100PY odpowiednio dla placebo vs kladrybina 3,5 mg/kg vs 5,25 mg/kg),
- Leukopenia: 0,35 vs 1,25 vs 2,07,

- Zmniejszenie liczby limfocytów: 0,05 vs 0,66 vs 1,26,
- Neutropenia: 0,10 vs 0,65 vs 0,71,
- Zakażenie półpaścem: 0,10 vs 0,62 vs 0,66.

AEs specjalnego znaczenia (AESIs)

Wyróżniono 3 główne kategorie AESIs: poważna (≥ 3 stopnia) utrzymująca się limfopenia (oczekiwane zdarzenie ze względu na mechanizm działania kladrybiny w tabletkach), zakażenia (jako wynik upośledzonej odporności komórkowej) i nowotwory.

Poważna limfopenia (≥ 3 stopnia)

Ogółem częstość limfopenii była większa w każdej kohorcie u pacjentów otrzymujących kladrybinę w tabletkach w porównaniu do placebo. Częstość poważnej limfopenii była mniejsza w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg niż w grupie 5,25 mg/kg (0,72 vs 1,07 /100PY, kohorta doustnej monoterapii). Limfopenia prowadząca do zakończenia leczenia była wyższa w każdej kohorcie u pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu do placebo i niższa w grupie 3,5 mg/kg niż w 5,25 mg/kg.

Limfopenia była uznana za zdarzenie zależne od dawki kladrybiny w tabletkach w każdym z badań: limfopenia stopnia ≥ 3 w *CLARITY*: 110 (25,6%) vs 204 (44,9%) pacjentów odpowiednio w grupach 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg; *ORACLE*: odpowiednio 46 (22,3%) vs 74 (36,5%); *ONWARD*: 12 (75%) vs 15 (88,2%). Zdarzenie to było raportowane częściej u chorych otrzymujących kladrybinę w skojarzeniu z interferonem beta (*ONWARD*) w porównaniu do monoterapii (*CLARITY*).

Limfopenia stopnia 4 występowała rzadko, w badaniu *CLARITY* u 3 pacjentów (0,7%) leczonych kladrybiną 3,5 mg/kg i 13 pacjentów (2,9%) otrzymujących lek w dawce 5,25 mg/kg. W *CLARITY EXTENSION* w grupie CP 3,5 mg/kg limfopenia stopnia 4 nie wystąpiła u żadnego pacjenta, a limfopenia stopnia 3 wystąpiła u 5 pacjentów (5,1%).

Zakażenia

Częstość występowania większości zakażeń była porównywalna pomiędzy grupami placebo i kladrybiny w tabletkach, z wyjątkiem częstości zakażenia półpaścem (0,83 vs 0,20 /100PY, dla kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg vs placebo w kohorcie doustnej monoterapii), w tym również poważnych (*severe*) zdarzeń (0,09 vs 0,05 /100PY). Częstość poważnych (*severe*) zakażeń była niska; większa w grupach kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (1,25 vs 1,08 /100PY, kohorta *All Exposed*). Ciężkie (*se-*

rious) zakażenia również raportowano częściej w grupach kladrybiny w tabletkach względem placebo (0,94 vs 0,6 /100PY, kohorta *All Exposed*).

U pacjentów otrzymujących kladrybinę częstość zakażenia półpaścem była wyższa u osób z limfopenią stopnia 3 lub 4. W kohorcie doustnej monoterapii w grupie kladrybiny 3,5 mg/kg częstość zakażenia półpaścem wyniosła 2,16 /100PY u chorych z limfopenią 3 lub 4 stopnia, w porównaniu do 0,75 /100PY u chorych bez limfopenii stopnia 3 lub 4. W grupie kladrybiny w tabletkach 5,25 mg/kg odpowiednio częstości te wyniosły 2,01 /100PY i 0,756 /100PY.

Nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych (których definicja obejmowała również gruźlicę oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową, PML) u osób leczonych kladrybiną w tabletkach, mimo iż u pacjentów z limfopenią częstość tych zdarzeń była większa w porównaniu do osób bez limfopenii. W kohorcie doustnej monoterapii, częstość tych zdarzeń w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg wyniosła 1,72 /100PY u chorych z limfopenią vs 1,03 /100PY u chorych bez limfopenii, a w grupie kladrybiny w tabletkach 5,25 mg/kg odpowiednio: 1,72 vs 0,86 /100PY.

W badaniach klinicznych dla kladrybiny w tabletkach stosowanej u chorych na SM, nie odnotowano żadnego przypadku PML w czasie całego okresu 8650 pacjentolat obserwacji.

U chorych otrzymujących kladrybinę odnotowano 3 przypadki gruźlicy – 1 w *CLARITY* (aktualna dawka 0,84 mg/kg) – zakończony zgonem, 1 w *CLARITY EXTENSION* (przyjęta dawka 8,75 mg/kg) i 1 w *PREMIERE* (przyjęta dawka 3,5 mg/kg).

Odnotowano 2 przypadki zapalenia wątroby typu B. Jeden pacjent zdiagnozowany w 43 dniu badania (przed włączeniem do badania wynik testu ujemny) zmarł w 49 dniu. Zdarzenie uznane za niezwiązane z leczeniem.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące częstości zakażeń i zarażeń w kohorcie doustnej monoterapii.

Tabela 158. Zakażenie i zarażenia w kohorcie doustnej monoterapii.

AE	Placebo (N=641)			3,5 mg/kg (N=923)			Dawka kladrybiny w tabletkach (mg/kg)						5,25 mg/kg (N=632)			5,25 mg/kg re-exposed* (N=195)		
	2025,974 PY			3432,654 PY			3,5 mg/kg re-exposed* (N=195)			5,25 mg/kg (N=632)			5,25 mg/kg re-exposed* (N=195)					
	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY	n	T	Adj-AE/ 100PY			
Zakażenia i zarażenia	314	1160,8	27,05	478	1917,5	24,93	99	460,1	21,52	352	1245	28,27	100	448,6	22,29			
Zapalenie nosa i gardła	97	1764,5	5,5	158	2951	5,35	24	701,9	3,42	107	2011,6	5,32	31	664,6	4,66			
Zakażenie górnych dróg oddechowych	61	1869,1	3,26	109	3112	3,5	19	703,1	2,7	87	2052,5	4,24	26	675,9	3,85			
Grypa	51	1898,1	2,69	87	3169,5	2,74	16	726	2,2	60	2141,8	2,8	25	693,4	3,61			
Zapalenie oskrzeli	22	1964,4	1,12	55	3234,1	1,7	5	764,4	0,65	31	2219,1	1,4	12	725	1,66			
Zakażenie dróg moczowych	46	1916,8	2,4	55	3249,7	1,69	17	714,6	2,38	40	2202,7	1,82	17	709,4	2,4			
Zakażenie półpaścem	4	2019	0,2	28	3360,2	0,83	7	749,1	0,93	19	2257,8	0,84	11	719,3	1,53			
Zapalenie gardła	31	1961,4	1,58	27	3348	0,81	4	752,1	0,53	28	2238,9	1,25	2	746,8	0,27			
Nieżyt nosa	22	1962,3	1,12	24	3354	0,72	9	738,5	1,22	22	2247,7	0,98	1	752,4	0,13			

* pacjenci ponownie otrzymujący leczenie, dla ramion 3,5 mg i 5,25 mg/kg re-exposed, skumulowana dawka obliczana jest od daty pierwszego leczenia;

n – liczba chorych ze zdarzeniem; T – całkowity czas pozostawania w badaniu w latach (w przypadku kilku zdarzeń u jednego pacjenta, jest to czas do pierwszego zdarzenia; w przypadku braku zdarzenia przyjęto czas obserwacji dla danego pacjenta); Adj-AE/100 PY – liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat.

Nowotwory złośliwe

Ogółem częstość nowotworów złośliwych była wyższa u chorych leczonych kładrybiną w porównaniu do placebo. Raportowano 37 nowotworów złośliwych u 35 pacjentów, spośród których 33 wystąpiły u 32 pacjentów leczonych kładrybiną i 4 w grupie placebo. Większość osób, u których stwierdzono nowotwór było w wieku 40-59 lat. W grupie kładrybiny w tabletkach wszystkie obserwowane nowotwory stanowiły guzy lite. **Nie stwierdzono związku kładrybiny w tabletkach lub placebo z określonym rodzajem ani umiejscowieniem nowotworu. Nie stwierdzono przypadków białaczki, chłoniaka lub zaburzeń limfoproliferacyjnych.**

Tabela 159. Nowotwory złośliwe raportowane w programie oceny kładrybiny w tabletkach; cała kohorta (*All Exposed*).

Klasyfikacja narządów i układów	N zdarzeń (%) (N=37)	Zgłaszane zdarzenia (liczba zgłoszonych zdarzeń)
Skóra*	14 (37,8%)	rak podstawnokomórkowy (7), rak płaskonabłonkowy skóry (3), czerniak złośliwy (3), rak skóry (1)
Układ rozrodczy / piersi	10 (27,0%)	rak szyjki macicy w stadium 0 (3), rak szyjki macicy (1) rak piersi (3), rak jajnika (2), rak kosmówkowo-pochwowy (1)
Przewód pokarmowy	7 (18,9%)	rak odbytnicy (3), przerzut raka jelita grubego (1), rak okrężnicy w stadium 0 (1), przerzutowy rak trzustki (1), gruczolakorak przewodu żółciowego (1)
Tarczycza	3 (8,1%)	rak brodawkowy tarczycy (2), rak tarczycy (1)
Nerki / drogi moczowe	2 (5,4%)	rak nerkowokomórkowy (1), przejściowokomórkowy rak pęcherza moczowego (1)
Układ oddechowy	1 (2,7%)	zróżnicowany rak nierogowaczący (rak jamy nosowo-gardłowej) (1)

* jeden dodatkowy przypadek nowotworu skóry został uznany za nieokreślony.

W celu porównania liczby nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych kładrybiną i placebo wykorzystano dane z 2-letnich badań fazy III, kontrolowanych placebo – *CLARITY* i *ORACLE*. Ogółem stwierdzono 5 nowotworów złośliwych u 636 pacjentów (0,79%) w grupie leczonej kładrybiną w dawce 3,5 mg/kg (3 w badaniu *CLARITY* i 2 w badaniu *ORACLE*), u 2 z 658 pacjentów (0,30%) w grupie 5,25 mg/kg (2 w badaniu *CLARITY* i 0 w badaniu *ORACLE*) oraz 0 u 641 pacjentów w grupie placebo. Na tej podstawie obliczono stosunek częstości tych zdarzeń (RR, z ang. *Incidence Rate Ratios*) i różnicę stosunków częstości (RD, z ang. *Incidence Rate Differences*) porównujący kładrybinę z placebo. RD dla grup kładrybiny w tabletkach wyniosło 0,2457 zdarzeń na 100PY (95% CI: -0,1803; 0,5849) w kohorcie *Placebo-controlled Double-blind* i 0,2033 zdarzeń na 100PY (95% CI: -0,0785; 0,3947) w kohorcie *All Exposed*.

Tabela 160. Porównanie częstości nowotworów złośliwych pomiędzy placebo a kladrybiną w tabletkach; cała kohorta (*All Exposed*) i kohorta z badań kontrolowanych placebo z podwójnym zaślepieniem (*Placebo-controlled Double-blind*).

	Placebo	Kladrybina
Kohorta <i>Placebo-controlled Double-blind</i>	N=745	N=1458
Pacjentolata	1135,12	23973,03
Liczba pacjentów z ≥ 1 nowotworem złośliwym	1	8
Częstość zdarzeń na 100PY (95% CI)	0,08810 (0,0124; 0,6254)	0,33375 (0,1669; 0,6674)
RD na 100PY (95% CI)		0,2457 (-0,1803; 0,5849)
RR (95% CI)		3,7884 (0,4738; 30,2896)
Kohorta <i>All Exposed</i>	N=802	N=1976
Pacjentolata	2357,09	8579,39
Liczba pacjentów z ≥ 1 nowotworem złośliwym	4	32
Częstość zdarzeń na 100PY (95% CI)	0,16970 (0,0637; 0,4522)	0,37299 (0,2638; 0,5274)
RD na 100PY (95% CI)		0,2033 (-0,0785; 0,3947)
RR (95% CI)		2,1979 (0,7773; 6,2148)

Nie wykazano zwiększenia ryzyka nieczerniakowego raka skóry (RR = 1,09), a ryzyko wszystkich raków skóry było tylko nieznacznie podwyższone (RR = 1,51). Jednakże, analiza wszystkich nowotworów złośliwych skóry (wykluczając nieczerniakowego raka skóry) w kohorcie *All Exposed* wykazała RD = 0,19 (95% CI: -0,04; 0,35) i RR = 3,29 (95% CI: 0,78; 13,92). RR dla wystąpienia guzów litych (wykluczając wszystkie raki skóry) wyniosło 2,87 (95% CI: 0,67; 12,26) (porównanie kladrybiny w tabletkach z placebo).

Wykonano analizę czynników ryzyka rozwoju raka na podstawie danych z grup kladrybiny w tabletkach w badaniach klinicznych. Jedynym czynnikiem, dla którego wykazano istotny związek był wiek. Pacjenci z nowotworami byli średnio o 7 lat starsi w porównaniu do osób, u których nie stwierdzono nowotworu. Nie wykazano związku pomiędzy stwierdzeniem nowotworu i wcześniejszym wystąpieniem limfopatii ≥ 3 stopnia; OR = 1,01 (95% CI: 0,16; 5,19) dla kohorty *Placebo-controlled Double-blind*.

Analiza skumulowanej częstości nowotworów złośliwych w czasie (kohorta *All Exposed*) wykazała, że u chorych leczonych kladrybiną nowotwory występują wcześniej w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W okresie 2 lat obserwacji w grupie placebo stwierdzono 1 nowotwór złośliwy, a w grupie kladrybiny – 10. W okresie 4 lat obserwacji w grupie placebo stwierdzono 2 nowotwory, a w grupie kladrybiny – 24. W okresie 6 lat obserwacji ta tendencja utrzymała się. W całym okresie obserwacji w grupie placebo odnotowano 4 nowotwory złośliwe, a w grupie kladrybiny 32. Ogółem

w grupie kladrybiny zaobserwowano stałą częstość występowania nowotworów złośliwych w okresie obserwacji, 0,38 na 100PY dla każdego roku obserwacji, podczas gdy w grupie placebo stwierdzono wzrost częstości, 0,10 dla lat 1-4 oraz 0,57 – później. Nie wiadomo jednak, jaki udział chorych z nowotworem dotyczył kladrybiny stosowanej w postaci tabletek.

Bezpieczeństwo po zmianie kladrybiny w tabletkach na inne DMDs

Analizowano dane 941 pacjentów leczonych wcześniej kladrybiną, włączonych do rejestru *PREMIERE*. U 33,9% (319/941) po zakończeniu kladrybiny w tabletkach odnotowano podanie innego DMD: IFN beta 23,0% (216/941), octan glatirameru 9,7% (91/941). Nie zaobserwowano nieoczekiwanych AEs.

Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) i zgony

Zgony

Odnotowano 24 zgony w kohorcie *All Exposed*, 19 u pacjentów otrzymujących kladrybinę i 5 – w placebo. Spośród 24 zgonów 4 uznano za związane z leczeniem kladrybiną: przypadek gruźlicy (*CLARITY*), przypadek gruczolakoraka dróg żółciowych i przerzutów do węzłów chłonnych (*CLARITY EXTENSION*, grupa PC 3,5 mg/kg), przypadek gorączki i encefalopatii herpetycznej (rejestr *PREMIERE*, grupa leczona kladrybiną w badaniu *ONWARD*; równoczesne śmiertelne przypadki SAE: zapalenie płuc i odma opłucnowa nie były uznane za związane z leczeniem) oraz przypadek gruczolakoraka odbytnicy (rejestr *PREMIERE*, grupa leczona kladrybiną w badaniu *CLARITY*).

Spośród 24 zgonów 4 nastąpiły w wyniku nowotworu: gruczolakorak odbytnicy (związany), przerzut raka trzustki (niezwiązany), rak jajnika (niezwiązany), gruczolakorak przewodu żółciowego i przerzuty do węzłów chłonnych (ten sam pacjent, oba związane). Ponadto 3 zgony wystąpiły wskutek zakażeń i zarażeń: gruźlica (pacjent w grupie kladrybiny w tabletkach, związany), wirusowe zapalenie wątroby typu B (pacjent w grupie kladrybiny w tabletkach, niezwiązany) i opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (pacjent w grupie kladrybiny w tabletkach, związany) oraz 2 przypadki w wyniku zaburzeń psychiatrycznych: popełnione samobójstwo (pacjent w grupie placebo, niezwiązany) i celowe samookaleczenia (pacjent w grupie kladrybiny w tabletkach, niezwiązany).

Pozostałe zgony wystąpiły w wyniku AEs klasyfikowanych jako zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 6 w grupie kladrybiny w tabletkach i 1 w grupie placebo, wszystkie niezwiązane z leczeniem (z wyjątkiem przypadku gorączki u pacjenta leczonego kladrybiną), zaburzenia sercowe (3 – kladrybina, 2 – placebo, wszystkie niezwiązane z leczeniem), zaburzenia układu nerwowego (1 – kladrybina, 1 – pla-

cebo, niezwiązane z leczeniem), 2 zgony w grupie kladrybiny w tabletkach w grupie zranienia, otrucia i komplikacje proceduralne (niezwiązane) i 1 zgon w grupie kladrybiny w tabletkach skategoryzowany w grupie zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia.

Pomiędzy grupą kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg a placebo nie stwierdzono różnic w częstości TEAEs prowadzących do zgonu, odpowiednio 0,26 vs 0,25 /100PY.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Przynajmniej jedno SAE odnotowano u 13,4% (124/923) pacjentów w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg, 11,4% (72/632) pacjentów w grupie 5,25 mg/kg i 10,5% (67/641) pacjentów w grupie placebo (kohorta doustnej monoterapii). Dodatkowo, 30/195 (15,4%) pacjentów z kohort z ponownym leczeniem kladrybiną doświadczyło SAEs.

Najczęstszym SAE była limfopenia. SAEs raportowanymi z większą częstością w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg niż placebo (różnica częstości > 0,1) były: zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (0,21 vs 0,20), zapalenie płuc (0,18 vs 0,15), mięśniak gładki macicy (0,15 vs 0,10), limfopenia (0,12 vs 0,0) i zakażenia dróg moczowych (0,12 vs 0,05). W przypadku zakażeń dróg moczowych, mimo iż ich częstość była większa w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg niż placebo, to w grupie kladrybiny w tabletkach 5,25 mg/kg była podobna do częstości w grupie placebo (0,04 vs 0,05 /100PY). Ogółem częstość zakażeń dróg moczowych nie była zwiększona u pacjentów otrzymujących kladrybinę w tabletkach.

Zakończenie leczenia z powodu AEs

W obrębie kohorty doustnej monoterapii zakończenie leczenia z powodu TEAEs występowało z większą częstością w grupie kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg niż placebo (2,07 vs 1,05 /100PY). Zaobserwowano związek z wielkością dawki leku (1,05 vs 2,07 vs 2,44, odpowiednio placebo, kladrybina 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg).

U pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach TEAEs prowadzącymi do zakończenia leczenia były głównie zdarzenia z grupy zaburzeń krwi i układu limfatycznego oraz zaburzeń parametrów laboratoryjnych, najczęściej limfopenia (0,05 dla placebo, 0,78 dla kladrybiny 3,5 mg/kg, 1,30 dla kladrybiny 5,25 mg/kg, 3,03 dla kladrybiny 3,5 mg/kg *re-exposed*, i 3,24 dla kladrybiny 5,25 mg/kg *re-exposed*). W obrębie kohorty *All Exposed 2* przypadki zapalenia wątroby typu B prowadziły do zakończenia leczenia, jeden z nich był śmiertelny.

Badania porejestracyjne

Do badania *RECORD MS* mające na celu ocenę ryzyka SAEs oraz ryzyka limfopenii stopnia 3 i 4 włączyło tylko 35 pacjentów. Ogółem zgłoszono 22 raporty zdarzeń na temat 68 AEs (data odcięcia: 29 luty 2016). Osiem raportów pochodziło od pacjentów, a 14 od personelu medycznego: ból ustnej części gardła (5 zdarzeń), kaszel, zmęczenie i bóle głowy (4 zdarzenia dla każdego) i nudności (3 zgłoszenia). Limfopenię i półpasiec zgłoszono po jednym przypadku (każde nie ciężkie). Dwa AEs (u tego samego pacjenta) oceniono jako ciężkie: zmniejszenie liczby limfocytów i rak prostaty.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu klinicznym, zgłaszanymi u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, otrzymujących kladrybinę w zalecanej dawce całkowitej 3,5 mg/kg przez 2 lata w badaniach klinicznych, były limfopenia i półpasiec. Częstość występowania półpaśca była większa podczas okresu limfopenii stopnia 3 lub 4 (< 500 do 200 komórek/mm³ lub < 200 komórek/mm³), w porównaniu do czasu, gdy u pacjentów nie występowała limfopenia stopnia 3 lub 4.

Działania niepożądane przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z danych zbiorczych, uzyskanych w trakcie badań klinicznych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w których kladrybina była stosowana doustnie w monoterapii w dawce całkowitej 3,5 mg/kg. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kladrybiny w tabletkach obejmuje 923 pacjentów. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 161. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach kladrybiny w tabletkach prowadzonych z kontrolą placebo (na podstawie *ChPL MAVENCLAD® 2018*).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	–	Opryszczka war-gowa, półpasiec skórny	–	–	Gruźlica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia	Zmniejszenie liczby neutrofilii	–	–	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	–	Wysypka, łysienie	–	–	–

Opis wybranych działań niepożądanych

Limfopenia

W badaniach klinicznych, u 20%-25% pacjentów leczonych całkowitą dawką kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg przez 2 lata w monoterapii wystąpiła przemijająca limfopenia stopnia 3 lub 4. Limfopenię stopnia 4 obserwowano u mniej niż 1% pacjentów. Największy odsetek pacjentów z limfopenią stopnia 3 lub 4 obserwowano 2 miesiące po zastosowaniu pierwszej dawki kladrybiny w tabletkach w każdym roku (4,0% i 11,3% pacjentów z limfopenią stopnia 3 w roku 1 i roku 2 oraz 0% i 0,4% pacjentów z limfopenią stopnia 4 w roku 1 i roku 2). Oczekuje się, że u większości pacjentów liczba limfocytów powróci do normy lub limfopenii stopnia 1 w ciągu 9 miesięcy.

W celu zmniejszenia ryzyka ciężkiej limfopenii konieczne jest oznaczenie liczby limfocytów przed, w czasie i po leczeniu kladrybiną oraz ściśle przestrzeganie kryteriów rozpoczęcia i kontynuacji leczenia kladrybiną.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych i podczas długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych kladrybiną w całkowitej dawce doustnej wynoszącej 3,5 mg na kg masy ciała, nowotwory złośliwe obserwowano częściej u pacjentów leczonych kladrybiną (10 przypadków na 3414 pacjento-lat [0,29 przypadku na 100 pacjento-lat]) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (3 przypadki na 2022 pacjento-lat [0,15 przypadku na 100 pacjento-lat]).

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania kladrybiny w tabletkach (MAVENCLAD®) w terapii modyfikującej przebieg choroby dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, zdefiniowanej w oparciu o kryteria kliniczne lub radiologiczne, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring Center* – w celu identyfikacji działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej u chorych leczonych **kladrybiną w tabletkach**.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz stronach *Food and Drug Administration* nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu MAVENCLAD®.

European Medicines Agency (EMA) podała, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu MAVENCLAD® należy limfopenia (u więcej niż 1/10 osób) oraz zakażenie wirusem *herpes zoster* (u maksymalnie 1/10 osób). Ponadto u maksymalnie 1/10 osób mogą wystąpić także wysypka, wypadanie włosów oraz obniżenie liczby innych białych krwinek, neutrofilów. Ponadto podkreślono, że produktu MAVENCLAD® nie należy podawać chorym z aktywnymi, długotrwałymi zakażeniami, takimi jak gruźlica czy zapalenie wątroby, ani pacjentom z zakażeniem wirusem HIV, ani osobom, których układ odpornościowy jest osłabiony z powodu innych przyczyn, takich jak na przykład stosowanie leków wpływających hamująco na układ immunologiczny. Leku nie należy także podawać pacjentom z aktywnymi nowotworami, a jego stosowania należy unikać u pacjentów z umiarkowaną lub znacznie zmniejszoną czynnością nerek i u kobiet w ciąży i karmiących piersią (EMA 2017).

Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W bazie *EudraVigilance* odnaleziono dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu MAVENCLAD®. Podczas terapii tym lekiem działania niepożądane raportowano u 46 chorych (dane do kwietnia

2018 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia układu nerwowego (41,3%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (41,3%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (23,9%) oraz zakażenia i zarażenia (17,4% chorych) (*EudraVigilance 2018*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 1223 chorych leczonych kladrybiną (bez względu na postać). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych lub w miejscu podania (n = 394; 32,2%), zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego (n = 386; 31,6%), zakażeń i zarażeń (n = 282; 23,1%) oraz zaburzeń układu nerwowego (n = 196, 16%) (*WHO-UMC 2018*).

Zaznaczyć należy, że dane z bazy *VigiAccess™* zawierały informacje na temat kladrybiny jako substancji czynnej, a nie produktu MAVENCLAD®, obejmowała więc również inne postacie leku, które nie stanowiły przedmiotu oceny w raporcie. Dodatkowo interpretując podane informacje należy mieć na uwadze, że dane gromadzone w bazach ADRs nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym działaniem i nie mogą stanowić podstawy określania prawdopodobieństwa wystąpienia danego działania niepożądanego u pacjentów leczonych danym produktem leczniczym (*EudraVigilance 2018, WHO-UMC 2018*).

Data wyszukiwania: 5.06.2018 r.

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie kladrybiny w tabletkach, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „*cladribine AND Multiple Sclerosis*”. Wyszukiwanie przeprowadzono 4 czerwca 2018 r. i otrzymano odpowiednio 8 i 9 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nieopisanych (tzn. takich, przy których w bazie *clinicaltrials.gov* nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne, lub które, w przypadku bazy *clinicaltrialsregister.eu*, zostały opisane jako „*ongoing*”), prób klinicznych z randomizacją lub prób bez randomizacji prowadzonych w populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 rekordy obu bazach. Podsumowanie zaplanowanych, obecnie trwających lub zakończonych, ale nieopublikowanych badań dotyczących kladrybiny w tabletkach zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 162. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kladrybiny w tabletkach.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
baza clinicaltrials.gov			
NCT01013350 EudraCT Number: 2009-017978-21	Prospective Observational Long-term Safety Registry of Multiple Sclerosis Patients Who Have Participated in Cladribine Clinical Trials (PREMIERE).	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej. Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych z zastosowaniem tego leku.	Rozpoczęcie: 30 listopad 2009. Zakończenie: 26 październik 2018 (zakończenie oceny głównego punktu końcowego: 10 lipca 2017) Liczba uczestników: 1183 Sponsor: EMD Serono Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.
NCT03364036 EudraCT Number: 2017-002631-42	A 2-year Prospective Study to Evaluate the Onset of Action of MAVENCLAD® in Subjects With Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis	Metodyka: prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej. Cel: określenie początku działania produktu MAVENCLAD® poprzez wykonywanie częstych ocen aktywnych zmian CU (z ang. combined unique active lesions) za pomocą MRI u chorych z wysoką aktywnością rzutowej postaci stwardnienia rozsianego.	Rozpoczęcie: 30 kwiecień 2018. Zakończenie: 1 stycznia 2022 (zakończenie oceny głównego punktu końcowego: 1 lipca 2020) Liczba uczestników: 300 Sponsor: Merck KGaA Nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.
NCT03369665; EudraCT number: 2017-002632-17	A 2-Year Prospective Study to Assess Health-related Quality of Life In Subjects With Highly-Active Relapsing Multiple	Metodyka: prospektywne badanie IV fazy kliniczne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej. Cel: ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) u chorych z wysoką	Rozpoczęcie: 25 kwiecień 2018. Zakończenie: 25 listopad 2021 Liczba uczestników: 445 Sponsor: Merck KGaA

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Sclerosis Treated With Mavenclad® (CLARIFY MS)	aktywnością rzutowej postaci stwardnienia rozsianego.	Nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.

12 Wyniki

Do raportu włączono 5 przeglądów systematycznych (PS) dotyczących zastosowania kladrybiny w tabletkach (CLA 3,5 mg/kg mc.) u dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRMS): *Siddiqui 2017*, *Pakpoor 2015*, *Zintzaras 2012*, *Gold 2011* i *Muir 2011*, które potwierdziły trafność wyszukiwania zastosowanego w raporcie (brak dodatkowych badań spełniających kryteria selekcji w raporcie).

Ogółem w dwóch przeglądach (*Siddiqui 2017*, *Zintzaras 2012*) skupiono się na porównawczej ocenie leków modyfikujących przebieg choroby SM, przy czym w drugim z wymienionych przeglądów rezultaty przedstawiono w sposób ograniczony. Wyniki tych przeglądów były ogółem spójne z wynikami niniejszej analizy – stwierdzano wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, interferonów, octanu glatirameru oraz fumaranu dimetylu (w części ocenianych punktów końcowych) i podobną skuteczność w odniesieniu do alemtuzumabu, natalizumabu oraz fingolimodu.

W analizie wykonanej w przeglądzie *Pakpoor 2015* skupiono się na ocenie bezpieczeństwa: nie wykazano związku pomiędzy stosowaniem kladrybiny w tabletkach, a zwiększeniem ryzyka wystąpienia nowotworów. Przeciwnie, częstość występowania nowotworów u chorych leczonych kladrybiną była jedną z najniższych w porównaniu do ocenianych interwencji, w tym niższa niż dla natalizumabu i fingolimodu (różnica nieistotna statystycznie). Podano informację, że w badaniu *CLARITY* przypadki nowotworów wystąpiły w okresie do 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii, co sugeruje brak związku terapii kladrybiną w tabletkach z wystąpieniem nowotworów. Bezpieczeństwo preparatu MAVENCLAD® w leczeniu SM poparte jest łącznie 12 latami doświadczeń klinicznych (badania *CLARITY*, *CLARITY EXTENSION*, *ONWARD*, *ORACLE*). Obecnie ciągle w toku jest badanie obserwacyjne *PREMIERE* (NCT01013350) mające na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa u pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych dla kladrybiny w tabletkach – obecnie okres obserwacji przekracza 8 lat, obejmując łącznie 8650 pacjentolat obserwacji (*EMA 2017*). Tak długi okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa jest rzadko spotykany przy nowo zarejestrowanych lekach (był to najdłuższy okres obserwacji w momencie rejestracji produktu, w porównaniu do pozostałych leków stosowanych w SM). Ogółem, doświadczenie kliniczne odnośnie stosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu SM obejmuje łącznie około 12 lat badań (*Merck 2018*).

Nie odnotowano przypadków PML (progresywnej wielogniskowej leukoencefalopatii) po zastosowaniu kladrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego i nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów układu krwiotwórczego. Nie stwierdzono związku kladrybiny w tabletkach

z określonym rodzajem ani umiejscowieniem nowotworu. Nie stwierdzono przypadków białaczki, chłoniaka lub zaburzeń limfoproliferacyjnych.

Kladrybina vs placebo – badanie z randomizacją *CLARITY* i jego faza wydłużona *CLARITY EXTENSION*

Do analizy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *CLARITY (the Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally study)*, w którym w populacji z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ITT) oceniano efektywność kliniczną kladrybiny w tabletkach w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg mc. w monoterapii u 433 pacjentów, w porównaniu do placebo (437 chorych). Wyniki opisano w 8 publikacjach: *Giovannoni 2010* (publikacja podstawowa), *Giovannoni 2011* (brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej), *Comi 2013* (szczegółowe wyniki obrazowania MRI), *Cook 2011* (bezpieczeństwo), *Rammohan 2012* (dodatkowa ocena w podgrupach), *Giovannoni 2018* (ocena w podgrupach wyróżnionych ze względu na dużą aktywność choroby), *Afolabi 2017* (jakość życia), *De Stefano 2018* (ocena utraty objętości tkanki mózgowej), *Ali 2012* (zużycie zasobów medycznych i obciążenia społeczne) oraz doniesieniu konferencyjnym *Cook 2016* (6-miesięczna potwierdzona progresja w EDSS). W analizie *post-hoc* wyróżniono podgrupę pacjentów z dużą aktywnością choroby (HDA), która stanowiła ok. 33% populacji. Dodatkowo wykorzystano ogólnodostępne materiały *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* prezentujące wyniki prac komisji rozpatrującej wniosek firmy Merck o refundację kladrybiny w tabletkach, gdzie podano dodatkowe wyniki dla chorych z dużą aktywnością choroby (populacja HDA oraz podgrupy RES i SOT), a także informacje uzupełniające opublikowane dane.

Pacjenci uczestniczący w badaniu *CLARITY*, po ukończeniu 96-tygodniowego okresu obserwacji (obejmującego dwa krótkie kursy aktywnego leczenia – maksymalnie 20 dni), podlegali włączeniu i powtórnej randomizacji w ramach badania *CLARITY EXTENSION* (kolejne 96 tyg. obserwacji), które przedstawia publikacja *Giovannoni 2017*, publikacja *Comi 2018* oraz doniesienie konferencyjne *Comi 2016*. Wyniki tego badania pozwoliły ocenić utrzymywanie się efektu terapeutycznego w kolejnych dwóch latach obserwacji bez aktywnego leczenia w odniesieniu do pacjentów aktywnie leczonych w tym okresie (rozpoczynających terapię lub kontynuujących leczenie).

Skuteczność kliniczna

Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate) uległ istotnemu zmniejszeniu o 57,3% (względna redukcja) w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. w stosunku do grupy placebo: RR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,53), $p < 0,001$ – badanie CLARITY. Efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w okresie kolejnych dwóch lat obserwacji utrzymywał się na podobnym poziomie, co w przypadku pacjentów aktywnie leczonych – CLARITY EXTENSION.

Wśród pacjentów z **dużą aktywnością choroby (HDA)** efekt był silniejszy, względna redukcja wyniosła około 65%, a wynik był znamieny statystycznie: RR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,48), $p < 0,0001$. Efekt terapeutyczny utrzymywał się w okresie 2 lat fazy wydłużonej. Podobnie, silniejszy efekt odnotowano w podgrupie RES – względne zmniejszenie o 61,6%, $p < 0,0001$, co potwierdzono także w innych, różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności choroby (Rammohan 2012).

Po 96 tygodniach badania istotnie więcej chorych w grupie kladrybiny w tabletkach niż w placebo (ITT) było **wolnych od rzutów choroby** (RF, z ang. *Relapse Free*): 79,7% vs 60,9%, RB = 1,31 (95% CI: 1,20; 1,43), NNT = 6 (95% CI: 5; 8), $p < 0,0001$. Natomiast w populacji HDA korzyść kliniczna była jeszcze większa: 72,1% vs 46,3%, RB = 1,56 (95% CI: 1,27; 1,91), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$. Korzystny efekt leczenia kladrybiną utrzymywał się w fazie wydłużonej, bez aktywnego leczenia.

Odnotowano znaczne wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszego rzutu choroby w przypadku zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT); **ryzyko wystąpienia rzutu choroby** w danym okresie było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,58), $p < 0,001$. Efekt ten był wyraźniejszy w populacji HDA, gdzie terapia kladrybiną znamienne zmniejszała **ryzyko rzutu choroby** w danym czasie o około 60%: HR = 0,40 (95% CI: 0,26; 0,61), $p < 0,0001$.

Odsetek chorych wymagających **leczenia ratunkowego** (z powodu wielu rzutów lub utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS) był istotnie mniejszy w przypadku zastosowania kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do placebo (ITT): 2,5% vs 6,2%, RR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82), NNT = 28 (95% CI: 16; 107), $p = 0,0114$. Wyniki te potwierdzono w populacji HDA: 0,7% vs 9,4%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,57), NNT = 12 (95% CI: 8; 27), $p = 0,0122$.

Brak 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): 85,7% vs 79,4%, RB = 1,08 (95% CI: 1,01; 1,15), $p = 0,0151$, NNT = 16 (95% CI: 9; 80). Ryzyko wystąpienia 3-

miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 96 tyg. obserwacji było mniejsze o 33% po zastosowaniu kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,93), p = 0,02. Podobnie, **brak 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): 91,0% vs 84,2%, RB = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,14), p = 0,0025, NNT = 15 (95% CI: 9; 42). Ryzyko wystąpienia **6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): HR = 0,53 (95% CI: 0,36; 0,79), p = 0,0016.

W populacji HDA wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. **Brak 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: 91,4% vs 73,8%, RB = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,38), p = 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 11). Ryzyko wystąpienia **3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było istotnie mniejsze po zastosowaniu kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,54), p = 0,0001. Natomiast **brak 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: 95,7% vs 79,2%, RB = 1,21 (95% CI: 1,11; 1,32), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 5; 11). Ryzyko wystąpienia **6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,18 (95% CI: 0,07; 0,43), p = 0,0001.

Efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach obserwacji fazy wydłużonej utrzymywał się w populacji ITT i HDA zarówno w ocenie 3- jak i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności.

Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA, *no evidence of disease activity*) jest złożonym punktem końcowym obejmującym wszystkie cele terapeutyczne leczenia RRMS, czyli brak rzutów choroby, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności (3-miesięcznej lub dodatkowo 6-miesięcznej – NEDA-6) oraz brak aktywnych zmian w MRI. Prawdopodobieństwo **NEDA** w okresie 96 tygodni było istotnie statystycznie większe w grupie kladrybiny w tabletkach niż w placebo (populacja ITT): 40,1% vs 12,6%, RB = 3,19 (95% CI: 2,43; 4,19), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 4; 5). Wyniki potwierdzono w populacji *per protocol*: RB = 2,80 (95% CI: 2,16; 3,62); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); p < 0,0001 oraz dla **NEDA-6** (*per protocol*): RB = 2,70 (95% CI: 2,10; 3,46); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); p < 0,0001, a także w szerokiej analizie wrażliwości oceniając różne podgrupy.

W populacji HDA efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach był silniej wyrażony, prawdopodobieństwo braku aktywności klinicznej i rezonansowej choroby - osiągnięcia NEDA było 6,5 razy większe niż w kontroli: 43,7% vs 6,9%, RB = 6,49 (95% CI: 3,47; 12,16), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 4) (OR podany przez autorów publikacji *Giovannoni 2018* wyniósł 4,46 [95% CI: 3,18; 6,26]); podobnie wyższą skuteczność zaobserwowano w podgrupie **RES**: RB = 4,44 (95% CI: 2,44; 8,06) NNT = 3 (95% CI: 3; 5); $p < 0,0001$.

Prawdopodobieństwo utrzymywania statusu NEDA w okresie 96 tygodni było ponad dwukrotnie większe w grupie kladrybiny w tabletkach, niż w grupie placebo, zarówno w populacji ogólnej: HR = 2,21 (95% CI: 1,88; 2,61), jak i **w populacji HDA**: HR = 2,86 (95% CI: 2,14; 3,81). W obu przypadkach obserwowane wyniki były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach obserwacji, w fazie wydłużonej utrzymywał się w populacji ITT i HDA, bez aktywnego leczenia kladrybiną w tabletkach.

Ocena aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI wykazała znamienne zmniejszenie liczby zmian w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii (ITT):

- zmiany T1 Gd+, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 85,7%, $p < 0,001$, MD = -0,78 (95% CI: -0,92; -0,65);
- aktywne zmiany T2, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 73,4%, $p < 0,001$, MD = -1,05 (95% CI: -1,22; -0,87);
- łącznie, niepowtarzalne nowe zmiany T1 Gd+ i/lub nowe T2, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 74,4%; $p < 0,001$, MD = -1,28 (95% CI: -1,49; -1,08).

Odsetek chorych wolnych od aktywnych zmian w obrazie MRI był istotnie większy w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii (ITT):

- chorzy bez zmian T1 Gd+: 86,8% vs 48,3%, RB = 1,80 (95% CI: 1,62; 2,00), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$;
- chorzy bez aktywnych zmian T2: 61,7% vs 28,4%, RB = 2,17 (95% CI: 1,84; 2,57), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$;
- chorzy bez łącznie niepowtarzalnych nowych zmian T1 Gd+ i/lub nowych T2: 59,6% vs 26,1%, RB = 2,28 (95% CI: 1,92; 2,72), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$.

Ocena aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI wykazała znamienne zmniejszenie liczby zmian (liczbowo większe niż w populacji ogólnej) we wszystkich parametrach w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z wyróżnionych podgrup świadczących o **dużej aktywności choroby**.

W populacji HDA **odsetek chorych wolnych od aktywnych zmian w obrazie MRI** był istotnie większy w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii, a parametry względne wskazywały na wyższą skuteczność niż w populacji ogólnej:

- chorzy bez zmian T1 Gd+: 84,6% vs 38,2%, RB = 2,22 (95% CI: 1,76; 2,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$;
- chorzy bez aktywnych zmian T2: 62,3% vs 26,0%, RB = 2,40 (95% CI: 1,75; 3,30), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$;
- chorzy bez zmian łącznie niepowtarzalnych nowych zmian T1 Gd+ i/lub nowych T2: 61,5% vs 23,7%, RB = 2,60 (95% CI: 1,86; 3,64), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$.

W grupie otrzymującej kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą procentową **redukcję objętości mózgu** niż u chorych z grupy placebo (ITT): -0,77% (SD: 0,94%) vs -0,95% (SD: 1,06%), $p = 0,02$.

Wyniki oceny **jakości życia** w badaniu *CLARITY* (ITT) wstępnie opisano w materiałach NICE przez zespół ERGR (ang. *Evidence Review Group Report*), gdzie podano, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku MSQoL-54 (w żadnej z jego domen), odnotowano jednak statystycznie **istotną poprawę** w zakresie kwestionariusza **EQ-5D VAS** ($p = 0,001$) oraz **EQ-5D-3L** ($p < 0,001$). Dalsze dane odnośnie jakości życia przedstawiono w publikacji *Afolabi 2017*. Analiza wykonana w ramach publikacji była niezależną oceną jakości życia z badania *CLARITY* – autorzy zwrócili się do EMA o udostępnienie wyników tego badania w ramach publicznego dostępu do informacji i uzyskane surowe wyniki dotyczące jakości życia zostały następnie opracowane statystycznie w ramach publikacji.

U pacjentów otrzymujących kladrybinę po 96 tygodniach odnotowano poprawę jakości życia według wskaźnika **EQ-5D Index**, podczas gdy w grupie placebo obserwowano pogorszenie: 0,01 (SD: 0,25) vs -0,05 (SD: 0,33) punktów. Różnice te były istotne statystycznie, MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09), $p = 0,0069$. Zaznaczyć należy, że istotne różnice odnotowano już w 24 tygodniu badania i pozostawały istotne w każdym kolejnym punkcie oceny.

W obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EQ-5D odnotowano poprawę jakości życia wśród chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach, podczas gdy w grupie placebo zmian nie było lub następowało pogorszenie. Różnice istotne statystycznie stwierdzono w domenie oceniającej zdolność pacjenta do poruszania się ($p = 0,0023$), zdolność do samoopieki ($p = 0,0016$) oraz w domenie oceniającej niepokój lub przygnębienie ($p = 0,0095$).

Odsetek chorych, którzy uzyskali **klinicznie istotną poprawę jakości życia** (wzrost EQ-5D Index $\geq 0,08$ punktu) był liczbowo wyższy u chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach, w porównaniu do placebo (19,4% vs 14,6%), ale różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: RR = 1,32 (95% CI: 0,98; 1,78), $p = 0,0634$.

Ocena średnich różnic zmian punktacji po 96 tygodniach obserwacji także wskazywała na znamienne większą poprawę jakości życia u chorych leczonych kladrybiną w tabletkach w porównaniu do placebo w przypadku kwestionariusza **EQ-5D**: MD = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,11), $p = 0,0001$ oraz **EQ-5D VAS**, MD = 5,60 (95% CI: 2,44; 8,76), $p = 0,0005$. W obrębie kwestionariusza **MSQL-54** wyniki liczbowe przemawiały na korzyść kladrybiny w tabletkach, ale nie osiągnęły znamienności statystycznej, co mogło wynikać z dużo mniejszej liczby chorych, którzy wypełnili ten kwestionariusz (65 pacjentów w każdej z grup).

W ocenie zużycia zasobów z perspektywy medycznej odnotowano niższe wartości w grupie leczonych kladrybiną w tabletkach i dla większości parametrów wykazano znamienne różnice na korzyść kladrybiny. Średnia liczba dni hospitalizacji była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CLA 3,5 mg/kg vs PBO o 3,19 dni, $p < 0,01$ (ITT). Również średnia liczba wizyt na SOR, u lekarza (ogólnego lub specjalisty) oraz wizyt domowych była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących CLA 3,5 mg/kg vs PBO: -0,68, $p \leq 0,01$ (ITT).

Redukcja średniej liczby dni hospitalizacji w każdej z wyróżnionych podgrup chorych zbliżonych do definicji dużej aktywności choroby była istotnie statystycznie większa u chorych otrzymujących kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo. Ogólnie, wśród chorych z dużą aktywnością choroby wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do populacji ogólnej. W podgrupie RES redukcja dni hospitalizacji wyniosła - 8,23 ($p < 0,01$) dni.

Ocena zużycia zasobów z perspektywy społecznej także wykazywała mniejsze wartości po stronie kladrybiny w tabletkach (ITT). Analiza średniej liczby dni pracy opuszczonych przez chorego wskazała na istotne statystycznie ich zmniejszenie w grupie CLA 3,5 mg/kg wobec PBO, $p < 0,01$. Podobnie, oszacowana przez chorych produktywność wskazała na istotną korzyść ze stosowania kladrybiny w tabletkach.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę ocenianego leku oraz dla których dostępna była ocena bezpieczeństwa w okresie obserwacji.

Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) raportowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach niż w placebo: 80,7% vs 73,3%, RR = 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), p = 0,0103, NNH = 14 (95% CI: 8; 57).

W grupie CLA 3,5 mg/kg mc. w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących AEs:

- ból głowy: RR = 1,40 (95% CI: 1,08; 1,83), NNH = 15 (95% CI: 9; 65), p = 0,0124;
- limfopenia: RR = 11,76 (95% CI: 5,78; 23,91), NNH = 6 (95% CI: 5; 7), p < 0,0001;
- leukopenia: RR = 8,09 (95% CI: 2,46; 26,68), NNH = 21 (95% CI: 14; 39), p = 0,0006;
- zmniejszenie liczby limfocytów: 27,31 (95% CI: 1,63; 458,01), NNH = 34 (95% CI: 22; 75), p = 0,0215;
- łysienie: RR = 3,03 (95% CI: 1,11; 8,28), NNH = 43 (95% CI: 24; 298), p = 0,0301;
- alergiczne zapalenie skóry: RR = 4,05 (95% CI: 1,15; 14,24), NNH = 48 (95% CI: 27; 278), p = 0,0294;
- zakażenie pochwy: RR = 8,09 (95% CI: 1,02; 64,43), NNH = 62 (95% CI: 34; 362), p = 0,0482.

Zmiany wyników parametrów laboratoryjnych były charakterystyczne dla mechanizmu działania leku, natomiast biorąc pod uwagę selektywny mechanizm działania kladrybiny w tabletkach i brak wywołania ciągłej immunosupresji (charakterystycznej dla innych leków immunosupresyjnych), nie przekładało się to na znamienne zwiększenie częstości zakażeń i wzrost ryzyka nowotworów. Ryzyko wystąpienia **redukcji liczby neutrofilii 1 i 2 stopnia** było znamienne wyższe w grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo, RR = 1,55 (95% CI: 1,03; 2,33), NNH = 24 (95% CI: 13; 340), p = 0,0375 i RR = 2,14 (95% CI: 1,24; 3,68), NNH = 22 (95% CI: 13; 71), p = 0,0063. Redukcja o nasileniu stopnia 3 lub 4 odnotowana u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach (mniej niż 3% pacjentów).

W grupie kladrybiny w tabletkach **obniżenie liczby limfocytów** raportowano istotnie częściej niż w grupie placebo. Różnice istotne statystycznie stwierdzono dla:

- redukcji stopnia 1: 26,3% vs 11,7%, RR = 2,24 (95% CI: 1,66; 3,03), NNH = 7 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001,

- redukcji stopnia 2: 37,7% vs 4,6%, RR = 8,19 (95% CI: 5,25; 12,79), NNH = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$,
- redukcji stopnia 3: 24,9% vs 0,5%, 54,12 (95% CI: 13,45; 217,82), NNH = 5 (95% CI: 4; 5), $p < 0,0001$.

Limfopenię o nasileniu stopnia 4 odnotowano tylko w grupie kladrybiny w tabletkach u 3 chorych (0,7%); różnica wobec placebo nieistotna statystycznie (limfopenia jest charakterystycznym AEs dla kladrybiny wynikającym z mechanizmu jej działania, jednak większość przypadków ma charakter łagodny lub umiarkowany, o czym pośrednio świadczy ten wynik).

W przypadku **płytek krwi, zmniejszenie ich liczby o nasileniu stopnia 1** raportowano u 10,2% vs 3,7% chorych (CLA vs PBO), różnica była istotna statystycznie: RR = 2,78 (95% CI: 1,59; 4,85), NNH = 16 (95% CI: 11; 32), $p = 0,0003$. Redukcja stopnia 2 lub 3 wystąpiła u pojedynczych pacjentów, a redukcji o nasileniu stopnia 4 nie stwierdzono w ogóle. Redukcja liczby leukocytów o nasileniu stopnia 3 lub 4 odnotowana u pojedynczych pacjentów; brak istotnych różnic między grupami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych z **obniżonym stężeniem hemoglobiny** u pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach względem otrzymujących placebo.

W przypadku zmiany wyników pozostałych parametrów laboratoryjnych (fosfataza alkaliczna, ALT, AST, bilirubina, kreatynina) o nasileniu stopnia 3 lub 4 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zakażenia odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (powyżej 40%). Ryzyko ich wystąpienia nie różniło się znamienne w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. wobec placebo. Najczęstszym w grupie kladrybiny w tabletkach było zakażenie **półpaścem**, 8 chorych (1,9%) w porównaniu do 0,0% w placebo. Pierwotne zarażenie ospą wietrzną wystąpiło u 0,2% chorych, po 1 przypadku w obu grupach. Łagodne zakażenia raportowano u ponad 30%, umiarkowane u ponad 20%, a ciężkie u mniej niż 1% chorych.

Ciężkie (serious) AEs (SAEs) stwierdzono u 36 (8,4%) chorych w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. i 28 (6,4%) chorych z placebo; nie wykazano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia SAEs pomiędzy grupami.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania **nowotworów łagodnych i nowotworów złośliwych**. W grupie CLA 3,5 mg/kg mc. stwierdzono 5 przypadków łagodnego mięśniaka gładkokomórkowego macicy (1,2% chorych) i 1 w grupie placebo (0,2% chorych).

Nowotwory złośliwe odnotowano u 3 chorych tylko w grupie kladrybiny w tabletkach (pojedyncze przypadki odpowiednio czerniaka, rak trzustki, oraz raka jajnika).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w **ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs** (*treatment discontinuation*) pomiędzy CLA 3,5 mg/kg mc. i placebo, 3,5% vs 2,1%, ani w **ryzyku wycofania z badania z powodu AEs** (*study withdrawal*), 1,2% vs 1,1%. W badaniu *CLARITY* wystąpiły łącznie 4 **zgony**, po 2 w obu grupach.

Ocena bezpieczeństwa w fazie wydłużonej, *CLARITY EXTENSION* była porównywalna z wynikami uzyskanymi w badaniu *CLARITY*. Zdarzenia niepożądane raportowano u około 80% chorych w każdej z grup, a większość z nich była łagodna lub umiarkowana.

Kladrybina vs natalizumab i fingolimod – badanie bez randomizacji

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie kohortowe bez randomizacji – próbę *Kalincik 2017*, w którym porównano kladrybinę z fingolimodem oraz natalizumabem w obrębie dopasowanych par rekordów (ang. *propensity-score-matched analysis*), uwzględniając 37 rekordów dotyczących chorych leczonych kladrybiną w tabletkach, 1892 dla fingolimodu, 1410 dla natalizumabu oraz 1940 dla interferonu beta-1a (w dawce 44 µg), stosujących leczenie w okresie 1 roku. W badaniu uwzględniono głównie pacjentów z RRMS, ale objęło ono również 11-25% chorych na SPMS (w zależności od grupy), ponadto nie można było wyróżnić wyników dla populacji HDA, co stanowi ograniczenie wnioskowania. Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że ocenę wykonano po roku od podania leku, a więc w momencie gdy pacjenci nie otrzymali jeszcze drugiej dawki kladrybiny – w związku z czym wyniki analizy należy traktować jako konserwatywne, gdyż chorzy nie otrzymali pełnej zalecanej dawki leku.

Pomimo zastosowania niepełnej dawki kladrybiny, nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku **chorych wolnych od rzutów** zarówno w porównaniu z fingolimodem (79% vs 79%), jak i w porównaniu z natalizumabem (80% vs 81%). Odnotowano natomiast istotnie wyższe prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutu choroby w porównaniu z interferonem beta-1a: RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,50), p = 0,0340, NNT = 7 (95% CI: 4; 271). Analiza hazardu wystąpienia progresji w czasie pierwszego roku po otrzymaniu pierwszej dawki leku wykazała znamienne różnice względem natalizumabu, świadczące o większym ryzyku progresji u chorych otrzymujących kladrybinę: HR = 1,80 (95% CI: 1,08; 2,97), należy jednak pamiętać, że chorzy nie otrzymali drugiej dawki kladrybiny w momencie przeprowadzania

oceny. Wykazano również istotny, korzystny efekt kladrybiny w porównaniu do interferonu beta-1a: HR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,95), p = 0,05.

Nie stwierdzono również znamienych różnic między kladrybiną, a fingolimodem oraz interferonem w **ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności**: HR = 1,80 (05% CI: 0,91; 3,70); p = 0,089 oraz : HR = 0,61 (95% CI: 0,20; 1,82), p = 0,37, natomiast porównanie z natalizumabem wskazywało na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia tych dwóch zdarzeń w przypadku kladrybiny w tabletkach, HR = 2,50 (95% CI: 1,20; 5,60); p = 0,021 – należy mieć jednak na uwadze, że jest to konserwatywna analiza, w której chorzy otrzymali dopiero jedną z dwóch przewidzianych dawek kladrybiny.

Niemniej, kladrybina istotnie, około czterokrotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania **poprawy wyniku EDSS** – zarówno w przypadku porównania z fingolimodem: HR = 3,90 (95% CI: 1,60; 9,60), p = 0,0025, jak i w porównaniu kladrybiny w tabletkach z natalizumabem: HR = 4,00 (95% CI: 1,80; 9,20), p = 0,00099 oraz interferonem beta-1a w dawce 44 µg: HR = 15 (95% CI: 3,6; 59), p = 0,00017.

Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie kladrybiny w tabletkach stosowanej w leczeniu chorych na RRMS z komparatorami uwzględnionymi w niniejszym raporcie – alemtuzumabem, natalizumabem, fingolimodem, teryflunomidem, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru oraz interferonami (beta-1a, beta-1b oraz pegylowanym beta-1a) przeprowadzono z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje. Wspólny komparator łączący badania w sieci stanowiło placebo, które stanowiło bezpośredni komparator dla kladrybiny w tabletkach w odnalezionym badaniu RCT (*CLARITY*). Obliczenia wykonano metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *Network Meta-Analysis*), która pozwala w ramach jednego modelu porównywać różne interwencje, uwzględniając zarówno bezpośrednio jak i pośrednie relacje między nimi. Analizę wykonano przez adaptację i aktualizację szerszej NMA przeprowadzonej przez Podmiot Odpowiedzialny na potrzeby wniosku do NICE, skąd pochodziły też dane wejściowe do modelu, której częściowe wyniki zostały następnie opublikowane w ramach przeglądu systematycznego *Siddiqui 2017*.

Ocena w ramach porównania pośredniego efektywności klinicznej kladrybiny w tabletkach była możliwa w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA), oraz w szczegółowo zdefiniowanych podgrupach RES i SOT, wskazanych w ocenie NICE i zbliżonych do definicji w programie lekowym. Przedstawiono również wyniki w populacji ogólnej RRMS (ITT), w której możliwa była także ocena bezpie-

czeństwa w ramach porównania pośredniego (z uwagi na brak odpowiednich danych, porównania pośredniego dla bezpieczeństwa nie wykonano dla populacji z dużą aktywnością choroby i podgrup RES i SOT).

Duża aktywność choroby – HDA



Kladrybina w porównaniu do natalizumabu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR i ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach.

Kladrybina w porównaniu do fingolimodu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy.

Kladrybina w porównaniu do alemtuzumabu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR i ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, a także w całym okresie obserwacji;

Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:

- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,601 (95% CrI: 0,360; 0,999)

Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:

- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,620 (95% CrI: 0,385; 0,996)
- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach obserwacji: HR = 0,43 (95% CrI: 0,20; 0,94)
- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji (brak istotnych statystycznie różnic)

Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:

- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,46 (95% CrI: 0,27; 0,78)
- podobnym ryzykiem wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji

Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a charakteryzuje się:

- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,46 (95% CrI: 0,26; 0,84) oraz HR = 0,46 (95% CrI: 0,29; 0,74), odpowiednio dla leku w dawce 30 i 44 µg;
- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach leczenia i w całym okresie obserwacji (ocena dla dawki 44 µg): HR = 0,32 (95% CrI: 0,12; 0,88) w obu przypadkach;

Szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby – RES**Kladrybina w porównaniu do natalizumabu charakteryzuje się:**

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach i w całym okresie obserwacji, ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach i w całym okresie ob-

serwacji, odsetku chorych wolnych od rzutów (RF) w okresie 12 miesięcy oraz prawdopodobieństwie braku klinicznej i rezonansowej aktywności choroby (NEDA);

- istotnie mniejszym odsetkiem chorych wolnych od rzutów po 24 miesiącach: OR = 0,32 (95% CrI: 0,11; 0,95).

Kladrybina w porównaniu do fingolimodu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 12 i 24 miesięcy.

Kladrybina w porównaniu do alemtuzumabu charakteryzuje się:

- porównywalna skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) w całym okresie obserwacji, ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach i w całym okresie obserwacji;
- istotnie mniejszą szansą pozostania wolnym od rzutu choroby po 12 miesiącach leczenia: OR = 0,37 (95% CrI: 0,22; 0,61)

Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:

- z namiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,38 (95% CrI: 0,19; 0,78)
- porównywalną skutecznością w ocenie ryzyka 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz szansy pozostania wolnym od rzutu choroby po 12 miesiącach terapii

Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii (brak istotnych statystycznie różnic)

Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii (brak istotnych statystycznie różnic)

Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a, beta-1b oraz pegylowanego interferonu beta-1a charakteryzuje się:

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii;
- podobnym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku (porównanie z interferonami beta-1a);
- podobnym ryzykiem wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach oraz w całym okresie obserwacji (ocena dla interferonu beta-1a w dawce 44 µg)

Brak odpowiedzi na leczenie – SOT

Wyniki w takiej podgrupie dostępne były dla 4 badań: *CLARITY*, *FREEDOMS*, *TRANSFORMS* i *CARE-MS II*, tylko dla oceny rocznego wskaźnika rzutów (ARR).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kladrybiną a fingolimodem, alemtuzumabem, oraz interferonem beta-1a w rocznym wskaźniku rzutów ARR.

Populacja ITT

Populacja ITT definiowana była na wejściu do włączonych badań klinicznych jako obecność ≥ 1 rzutu w poprzednim roku lub ≥ 2 rzutów w poprzednich 2 latach. Dane w populacji ITT pozwoliły na ocenę zarówno skuteczności klinicznej, jak również bezpieczeństwa.

Kladrybina w porównaniu do natalizumabu charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach, ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz prawdopodobieństwie braku klinicznej i rezonansowej aktywności choroby (NEDA);

- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia AEs ogółem, SAEs, zakażeń (w tym ciężkich), a także depresji;
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do fingolimodu charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach, ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz jakości życia w skali EQ-5D i EQ-5D VAS w okresie 24 miesięcy;
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w AEs ogółem, SAEs i zakażeń, a także depresji i zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- istotnym zmniejszeniem szansy pojawienia się zwiększonej aktywności ALT: OR = 0,15 (95% CrI: 0,03; 0,69)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do alemtuzumabu charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach, ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy;
- istotnie mniejszą szansą pozostania wolnym od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy: OR = 0,50 (95% CrI: 0,32; 0,79);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w AEs ogółem, SAEs i zakażeń, a także depresji;
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rocznym wskaźniku rzutów ARR, w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach;
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,62 (95% CrI: 0,48; 0,80)
- znamienne wyższą szansą pozostania wolnym od rzutu choroby po 24 miesiącach terapii: OR = 1,71 (95% CrI: 1,19; 2,44);
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 2,00 (95% CrI: 1,21; 3,32);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, ciężkich zakażeń, zwiększonej aktywności ALT
- znamienne większą szansą wystąpienia zakażeń, OR = 1,51 (95% CrI: 1,05; 2,18)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D;
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 2,73 (95% CrI: 1,79; 4,20);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, zakażeń, depresji, zwiększonej aktywności ALT
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP)

po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D;

- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,63 (95% CrI: 0,49; 0,79)
- znamiennie wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 3,41 (95% CrI: 2,19; 5,31);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, depresji, zwiększonej aktywności ALT, w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- istotnie większą szansą wystąpienia zakażeń, OR = 1,44 (95% CrI: 1,01; 2,04)
- znamiennie mniejszą szansą pojawienia się AEs w stopniu 3. lub 4.: OR = 0,13 (95% CrI: 0,01; 0,99)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a, beta-1b oraz pegylowanego interferonu beta-1a charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy (dla interferonu beta-1a w dawce 44 µg oraz interferonu beta-1b);
- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR od 0,52 do 0,64 w zależności od rodzaju interferonu;
- znamiennie większą szansą pojawienia się rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy leczenia w porównaniu do interferonu beta-1a w dawce 30 µg: OR = 2,02 (95% CrI: 1,40; 2,93);
- znamiennie wyższą szansą uzyskania statusu NEDA w porównaniu do pegylowanego interferonu beta-1a: OR = 1,62 (95% CrI: 1,02; 2,58);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, zakażeń (w porównaniu z interferonem beta-1b), ciężkich zakażeń (w porównaniu z interferonami beta-1a) depresji, zwiększonej aktywności ALT, w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (interferon beta-1a 30 µg oraz pegylowany interferon beta-1a), zdarzeń sercowo-naczyniowych (interferon

beta-1a 30 µg), zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia (porównanie z pegylowanym interferonem beta-1a)

- istotnie większą szansą wystąpienia zakażeń: OR = 1,76 (95% CrI: 1,09; 2,84) w porównaniu z interferonem beta-1a w dawce 30 µg oraz OR = 2,06 (95% CrI: 1,08; 3,78) w porównaniu z interferonem beta-1a w dawce 44 µg;
- znamienne niższą szansą wystąpienia zwiększonej aktywności ALT: OR od 0,08 do 0,16 w zależności od rodzaju interferonu;
- znamienne niższą szansą wycofania z badania ogółem w porównaniu do interferonów beta-1a oraz pegylowanego interferonu beta-1a, OR w zakresie od 0,33 do 0,48;
- podobną szansą wycofania z badania z powodu AEs;
- istotnie mniejszą szansą zakończenia leczenia ogółem w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg, OR = 0,32 (95% CrI: 0,11; 0,81);
- podobną szansą zakończenia leczenia z powodu AEs;

Tabela 163. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja HDA.

CLA vs	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP w całym okresie obserwacji	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.
NAT	↔	↔	×	×	×
FIN	↔	↔	×	×	↔
ALE	↔	×	↔	↔	×
DMF	↑	↑	×	×	↔
TER	↑	×	×	×	×
GA	↑	↔	×	×	↔
PBO	↑	↑	↑	↑	↑
IFN B1a 30	↑	×	×	×	×
IFN B1a 44	↑	×	↑	↑	×

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

× brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Tabela 164. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; podgrupy SOT i RES.

CLA vs		SOT	RES						
		ARR	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP w całym okresie obserwacji	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.	RF po 12 mies.	NEDA po 24 mies.
NAT	x	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔
FIN	↔	↔	↔	↔	x	x	↔	↔	x
ALE	↔	↔	x	↔	↔	x	↓	x	x
DMF	x	x	x	x	x	x	↔	↔	x
TER	x	↑	↔	x	x	x	↔	↔	x
PBO	↔	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↑
GA	x	x	x	x	x	x	x	x	↔
IFN B1a 30		x	x	x	x	x	x	x	x
IFN B1a 44	↔	↔	x	↔	↔	x	↔	↔	x
IFN B1b 250	x	x	x	x	x	x	x	x	x
pegIFN B1a 125	x	x	x	x	x	x	x	x	x

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

x brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Tabela 165. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja ITT.

CLA vs	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 12 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 24 mies.	NEDA
NAT	↔	↔	↔	↔	x	x	x	↔
FIN	↔	↔	↔	↔	↔	x	↔	x
ALE	↔	↔	↔	↓	x	x	x	x
TER	↑	↔	↔	↑	x	x	x	↑
DMF	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑
GA	↑	↔	↔	↔	↔	x	↔	↑
PBO	↑	↑	↑	↑	↔	x	↑	↑
IFN B1a 30	↑	↔	↔	↑	x	x	x	x
IFN B1a 44	↑	↔	↔	↔	x	x	x	x
IFN B1b 250	↑	↔	↔	↔	x	x	x	x
pegIFN B1a 125	↑	x	x	x	x	x	x	↑

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

x brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Tabela 166. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy bezpieczeństwa stosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja ITT.

CLA vs	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Wycofanie z badania bez względu na przyczynę	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę	Zakończenie leczenia z powodu AEs
NAT	↔	↔	↔	↔	x	x	x	x	↔	↔	↔	↔
FIN	↔	↔	↔	↔	↑	x	↔	x	↔	↔	↔	↔
ALE	↔	x	x	↔	x	x	x	x	↔	↔	↔	↔
DMF	↔	↔	↔	↔	↔	x	x	x	↔	↔	↔	↔
TER	↔	↔	↓	x	↔	x	x	x	↔	↔	↔	↔
GA	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
PBO	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
IFN B1a 30	↔	↔	↓	x	↔	↔	↔	x	↑	↔	↔	↔
IFN B1a 44	↔x	x	↓	↔	↑	x	x	x	↑	↔	↑	↑
IFN B1b 250	↔	↔	↔	↔	↑	x	x	x	↔	↔	↔	↔
pegIFN B1a 125	↔	↔	x	x	↑	↔	x	↔	↑	↔	x	↔

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

x brak możliwości wykonania porównania pośredniego;

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

13 Dyskusja

Stwardnienie rozsiane to przewlekła choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii, u podłoża której leży ostry proces zapalny, spowodowany patologiczną, autoimmunologiczną aktywacją limfocytów T (CD4+ oraz CD8+) przechodzących przez barierę krew-mózg i produkujących przeciwciała skierowane przeciw białkom mieliny, co z kolei aktywuje szereg procesów w wyniku których osłonki mieliny neuronów są aktywnie niszczone. Leczenie choroby jest złożone i polega głównie na stosowaniu tzw. leków modyfikujących przebieg choroby (DMD), które mają na celu zmniejszenie rocznej liczby rzutów choroby i opóźnienie postępu niepełnosprawności. W związku z faktem, że podłoże choroby jest autoimmunologiczne, do leków modyfikujących przebieg choroby najczęściej włączane są leki immunosupresyjne lub modyfikujące odpowiedź układu odpornościowego.

W praktyce klinicznej, uwzględniając występującą sekwencję objawów i przebieg kliniczny, wyróżnia się **postać rzutowo-remisyjną (RRMS, z ang. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)**, dotyczącą 85-90% chorych na początku choroby, **postać pierwotnie postępującą**, występuje u około 10% pacjentów na początku choroby (**PPMS, z ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis**) i **postać wtórnie postępującą**, poprzedzona RRMS, przejście w tą postać następuje po około 10-20 latach (**SPMS, z ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis**).

MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) jest nowym doustnym lekiem stosowanym w leczeniu stwardnienia rozsianego. Lek ten wyróżnia się na tle innych leków modyfikujących przebieg choroby unikalnym połączeniem sposobu podania (doustna tabletka, zamiast wlewu dożylnego stosowanego w większości DMD), czasu podania (tylko 1 dwutygodniowy cykl leczenia w roku w okresie pierwszych dwóch lat – maksymalnie 20 dni terapii i kolejne dwa lata obserwacji bez leczenia) oraz mechanizmu działania – lek jest selektywnie immunosupresyjny (nowy mechanizm działania – SIRT), przez co nie zwiększa ryzyka powikłań wynikających z obniżenia mechanizmów odporności, takich jak zakażeń oraz nie zwiększa ryzyka nowotworów.

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi MAVENCLAD® jest przeznaczony do stosowania u dorosłych osób z rozpoznaniem **rzutowej** postaci stwardnienia rozsianego (**RMS**) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI). Postać rzutowa SM charakteryzuje się występowaniem rzutów choroby manifestujących się objawami klinicznymi (*NICE 2017a*). Jej zastosowanie w proponowanym programie lekowym dotyczy najczęstszej postaci – rzutowo-remisyjnej.

Populację docelową dla kladrybiny w tabletkach stanowią pacjenci z chorobą o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej MRI. Nie opracowano powszechnie przyjętej definicji choroby o dużej aktywności, ale zgodnie z ChPL produktu leczniczego MAVENCLAD®, badaniem *CLARITY* (Giovannoni 2018) oraz NICE, definicja choroby o dużej aktywności (HDA, z ang. *High Disease Activity*) obejmuje pacjentów spełniających następujące kryteria:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa w porównaniu z placebo, oraz z wybranymi jako komparatory lekami z grupy DMD, które są obecnie refundowane w Polsce u chorych ze stwardnieniem rozsianym: alemtuzumabem, natalizumabem, fingolimodem, teryflunomidem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i interferonami: beta-1a, beta-1b oraz pegylowanym interferonem beta-1a. W toku analizy problemu decyzyjnego ustalono, że obecnie opublikowano badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, które porównywało kladrybinę z placebo (*CLARITY* oraz jego dodatkowa faza, *CLARITY EXTENSION*), natomiast w przypadku wybranych komparatorów dostępne były badania porównujące je z placebo lub z interferonem beta. Dlatego wykonano przegląd systematyczny mający na celu identyfikację opracowań wtórnych dotyczących kladrybiny w tabletkach w ocenianej populacji oraz pierwotnych badań klinicznych z randomizacją pozwalających ocenić skuteczność i bezpieczeństwo kladrybiny w tabletkach wobec placebo, oraz pośrednio (przez placebo lub interferon beta) z wybranymi komparatorami. Z uwagi na konieczność pośredniego porównania kladrybiny w tabletkach oraz licznych komparatorów, zdecydowano się przeprowadzić me-

ta analizę sieciową (NMA, z ang. *Network Meta Analysis*), umożliwiającą w jednej sieci porównania uwzględnić zarówno pośrednie, jak i bezpośrednie dowody wzajemnej skuteczności danych leków.

Podmiot Odpowiedzialny zlecił wcześniej analizę sieciową uwzględniającą wszystkie zarejestrowane w USA oraz Europie leki DMD. Analizę tą wykonano w ramach wniosku o refundację złożonego przez firmę Merck do NICE i uwzględniała ona wszystkie porównania kładrybiny w tabletkach z zakładanymi w niniejszej analizie komparatorami. Analiza ta została następnie opublikowana w formie przeglądu systematycznego (*Siddiqui 2017*), w którym przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA). Biorąc pod uwagę trudności związane z ekstrakcją danych (brak dostępności odpowiednich wyników w opublikowanych materiałach, szczególnie w podgrupach chorych z dużą aktywnością choroby), w niniejszej analizie przeprowadzono adaptację oraz aktualizację sieci porównania pośredniego adekwatnie do wnioskowanego problemu, wykorzystując materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Zaznaczyć należy, że w ramach metaanalizy sieciowej autorzy przeprowadzili dodatkowe analizy *post-hoc* dla badań *CLARITY* oraz *PRISMS*, dzięki czemu możliwe było domknięcie sieci w ramach niektórych punktów końcowych oraz podgrup. Ponieważ obliczenia porównania pośredniego oparto na danych przedstawionych przez Podmiot Odpowiedzialny, przegląd systematyczny wykonany w ramach niniejszego opracowania (w zakresie porównania pośredniego) miał na celu weryfikację poprawności i aktualności wyszukiwania i obliczeń dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny, oraz ewentualną identyfikację nowych prób klinicznych, które mogły zostać włączone do opracowania – zidentyfikowano dwa nowe badania (próbę *GOLDEN* opisaną w publikacji *Comi 2017* oraz próbę *Boiko 2018*) uzupełniające sieć porównania pośredniego, ponadto odnaleziono nową publikację prezentującą wyniki w populacji HDA dla badania *CLARITY* (*Giovannoni 2018*).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania kliniczne oceniające kładrybinę w tabletkach w porównaniu do placebo – *CLARITY* oraz *CLARITY EXTENSION* (które stanowiło randomizowaną fazę dodatkową do próby *CLARITY*). *CLARITY* było badaniem klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym w populacji chorych z RRMS według kryteriów McDonald'a z 2001 (choć w dodatkowej publikacji *Comi 2013* zaznaczono, że analizowana populacja spełniała również zaktualizowane kryteria McDonald'a z 2005 roku), z ≥ 1 rzutem w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania i wyjściowym wynikiem EDSS $\leq 5,5$ punktów, które porównywało kładrybinę w tabletkach z placebo. Badanie trwało 96 tygodni i po jego zakończeniu chorzy mogli wziąć udział w fazie dodatkowej *CLARITY EXTENSION*, gdzie chorych z grup kładrybiny w tabletkach ponownie randomizowano do

kontynuacji kladrybiny w tabletkach lub leczenia placebo, natomiast chorych otrzymujących placebo w ramach badania *CLARITY* przydzielono do leczenia kladrybiną i obserwowano przez kolejne 96 tygodni.

W próbie *CLARITY* oceniano dwie dawki kladrybiny w tabletkach – skumulowaną dawkę 3,5 mg/kg mc. oraz skumulowaną dawkę 5,25 mg/kg mc. Obecnie zalecaną dawkę według Charakterystyki Produktu Leczniczego jest skumulowana dawka 3,5 mg/kg i to ta dawka została uwzględniona w ramach niniejszej analizy, natomiast wyników dla dawki 5,25 mg/kg nie przedstawiono. W odnalezionych publikacjach zaprezentowano wyniki dla całej analizowanej populacji badania, oraz dla podgrup zbliżonych względem definicji do poszukiwanej populacji z dużą aktywnością choroby (HDA), nie przedstawiono jednak wyników dla wszystkich populacji zdefiniowanych jak w kryteriach niniejszego raportu. Dlatego, w opisie badania *CLARITY* wykorzystano również dodatkowe dane opublikowane przez NICE, gdzie dostępne były wyniki dla populacji HDA, które uzupełniały dane prezentowane w publikacjach do tej próby.

Wyniki badania *CLARITY* wskazują na znamienny, korzystny efekt kladrybiny w tabletkach w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym. Lek ten zmniejszał ryzyko pojawienia się rzutu choroby o ponad połowę (57,3%) i znamienne wydłużał czas do wystąpienia rzutu. Lek wykazywał też istotnie wyższą skuteczność niż placebo w wydłużaniu czasu bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności w ocenie EDSS, zarówno progresji potwierdzonej w 3, jak i w 6-miesięcznym okresie. Skuteczność kladrybiny w tabletkach w zakresie zmniejszania aktywności choroby została potwierdzona również w złożonym punkcie końcowym – NEDA, określającym brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej i zdefiniowanym przez brak rzutów, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności, oraz brak zmian w obrazie MRI. Zarówno w obrębie poszczególnych składowych NEDA, jak i całego złożonego punktu końcowego, wykazano istotnie wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach wobec placebo w zmniejszaniu aktywności choroby. W badaniu wykazano dodatkowo, że kladrybina w tabletkach istotnie zmniejszała konieczność stosowania leczenia ratunkowego u ocenianych pacjentów i przyczyniała się do istotnego zmniejszenia konieczności hospitalizacji, wizyty na SOR czy konsultacji lekarskich. Wykazano także korzystny wpływ na jakość życia i poprawę produktywności chorych.

Ogółem zdarzenia niepożądane obserwowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach, z czego najczęściej stwierdzano ból głowy oraz limfopenię (której ryzyko wystąpienia było ponad 11-krotnie wyższe w grupie kladrybiny w tabletkach), co jednak było spodziewanym wynikiem z uwagi na mechanizm działania leku. Zaznaczyć należy, że dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs czy zgonów nie stwierdzono znamiennych różnic wobec placebo w częstotliwości ich występowania. Również zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które często pojawiają się w terapii lekami

immunomodulującymi, występowały z podobną częstością w grupie kladrybiny w tabletkach i placebo. Nie stwierdzono również znamiennych różnic w częstości pojawiania się nowotworów między grupą kladrybiny w tabletkach a placebo. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, profil bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach można uznać za akceptowalny.

W populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) potwierdzono wyniki analizy z całej populacji, przy czym liczbowo stwierdzano większy efekt kladrybiny w tabletkach względem placebo niż w populacji ogólnej, co potwierdza wysoką skuteczność leczenia wśród chorych z dużą aktywnością RRMS. Brak opublikowanych szczegółowych danych z *CLARITY* nie pozwolił na ocenę dodatkowo w podgrupach określanych jako SOT oraz RES, jednak mając na uwadze, że podgrupy te w znacznym stopniu stanowią populację HDA, należy spodziewać się wysokiej skuteczności leczenia również w tych podgrupach. Podobnie, rekomendacje NICE wydane dla szczegółowo określonych podgrup RES i SOT bazowały w zakresie dowodów klinicznych głównie na wynikach w szerzej zdefiniowanej grupie HDA, umożliwiającą pełniejszą ocenę w większej liczebnościowo populacji oraz wykonanie porównania pośredniego.

Dodatkowe badanie *CLARITY EXTENSION* pozwoliło na ocenę efektywności różnego dawkowania kladrybiny w tabletkach łącznie w czteroletnim okresie obserwacji – w szczególności, umożliwiło porównanie czteroletniej efektywności leczenia przy podaniu leku tylko w pierwszych dwóch latach takiego cyklu, ze schematem gdy lek podawano przez całe cztery lata, lub gdy leczenie następowało po dwóch latach podawania placebo. Wyniki badania wskazują, że dwuletnia terapia kladrybiną w tabletkach nie tylko skutecznie zmniejsza aktywność choroby w okresie leczenia, ale też zapewnia ochronę przed wzrostem aktywności w kolejnych dwóch latach po zaprzestaniu podawania leku – skuteczność terapii była podobna wśród chorych otrzymujących kladrybinę w fazie podstawowej badania oraz placebo w fazie dodatkowej, co skuteczność terapii u chorych, którzy otrzymywali aktywne leczenie jedynie w fazie dodatkowej. Ponadto, wykazano, że stosowanie leku w całym czteroletnim okresie nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu ze schematem, gdy lek jest podawany tylko przez pierwsze dwa lata czteroletniego okresu. W zakresie bezpieczeństwa terapii, w większości przypadków obserwowano podobny profil w grupie otrzymującej wcześniej placebo i kladrybinę w tabletkach w fazie dodatkowej badania, a grupą leczoną wcześniej kladrybiną w tabletkach i otrzymującą placebo w fazie dodatkowej. Niemniej jednak, takie zdarzenia jak limfopenia (w tym limfopenia w stopnia 3 lub 4) czy przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowały znamienne częściej u chorych otrzymujących leczenie kladrybiną w tabletkach w fazie dodatkowej badania, co wskazywało na bar-

dziej korzystny profil bezpieczeństwa schematu, gdzie w czteroletnim cyklu kladrybina w tabletkach podawana była tylko przez pierwsze dwa lata (przy zbliżonym profilu skuteczności).

Dane udostępnione przez Zleceniodawcę pozwoliły na adaptację i aktualizację modelu metaanalizy sieciowej w ramach niniejszej analizy, umożliwiając porównanie kladrybiny w tabletkach z alemtuzumabem, natalizumabem, fingolimodem, teryflunomidem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i interferonami: beta-1a, beta-1b oraz pegylowanym interferonem beta-1a, zarówno w populacji ITT, jak również w populacji HDA oraz podgrupach RES oraz w niewielkim zakresie – SOT.

W obrębie populacji HDA, porównanie pośrednie wykazało podobną skuteczność kladrybiny w tabletkach co pozostałych DMD stosowanych w leczeniu choroby o dużej aktywności: alemtuzumabu, natalizumabu oraz fingolimodu; wyniki te były podobne do tych obserwowanych w przypadku populacji ITT, gdzie w większości porównań nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy kladrybiną w tabletkach, a pozostałymi DMD, z wyjątkiem porównania z alemtuzumabem w zakresie szansy pozostania wolnym od rzutu choroby, która była istotnie większa w przypadku alemtuzumabu, a także w ocenie NEDA, gdzie w większości wykonanych porównań obserwowano istotnie lepszy efekt dla kladrybiny w tabletkach. Z kolei w podgrupie RES również w większości rozpatrywanych porównań kladrybina w tabletkach okazała się podobnie skuteczna co pozostałe DMD, przy czym dla porównania z natalizumabem w zakresie szansy pozostania bez rzutu choroby po 24 miesiącach wykazano znamienne gorszy efekt w grupie kladrybiny w tabletkach. Analiza w podgrupie SOT była bardzo ograniczona z powodu braku dostępnych danych – obliczenia przeprowadzono jedynie dla oceny rocznego wskaźnika rzutów i nie wykazano znamienych różnic między kladrybiną w tabletkach, a fingolimodem i alemtuzumabem (brak dostępnych danych nie pozwolił na porównanie z natalizumabem). Bezpieczeństwo stosowanych terapii było zbliżone w zakresie ocenianych punktów końcowych pomiędzy kladrybiną w tabletkach, a pozostałymi DMD uwzględnionymi w sieci porównania. Ogółem, uzyskane w ramach mniejszej sieci porównań wyniki były zgodne z tymi obserwowanymi w przeglądzie systematycznym *Siddiqui 2017*.

W porównaniu do placebo oraz pozostałych DMD, stosowanych w szerokim zakresie w leczeniu chorych z RRMS (octan glatirameru, interferony, teryflunomid, fumaran dimetylu) obserwowano z kolei znamienne wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w większości rozpatrywanych punktów końcowych (w szczególności, ARR oraz NEDA), zarówno w populacji HDA, jak i w całej populacji ITT. W przypadku punktów końcowych, gdzie nie wykazano różnic, w znacznej większości przypadków trend wskazywał na lepszy efekt kladrybiny w tabletkach, co sugeruje, że brak istotnego efektu wynikał głównie z ograniczonej liczby danych dla danego porównania.

Ogólnie, kladrybina w tabletkach jest skutecznym lekiem w zwiększaniu prawdopodobieństwa brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej oraz zapobieganiu progresji niepełnosprawności u chorych na RRMS, o dobrym profilu bezpieczeństwa, a efekt terapeutyczny jest większy wśród chorych z dużą aktywnością choroby.

W porównaniu z DMD stosowanymi obecnie w Polsce w populacji o dużej aktywności – fingolimodem, alemtuzumabem oraz natalizumabem – lek wykazywał podobną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Przy podobnym profilu skuteczności oraz bezpieczeństwa, kladrybina w tabletkach wyróżnia się na tle pozostałych DMD stosowanych w HDA unikatową kombinacją sposobu podania i czasu leczenia – obok fingolimodu jest drugim lekiem stosowanym doustnie w postaci tabletek, jednak specyficzny mechanizm działania sprawia, że nie trzeba jej stosować codziennie jak fingolimodu, a jedynie raz w roku w trakcie dwutygodniowego cyklu – w sumie maksymalnie 20 dni terapii w ciągu 2 lat. Zwiększa to w znacznym stopniu wygodę pacjenta i może pośrednio wpływać na przestrzeganie zalecanego leczenia, gdyż zwalnia pacjenta z konieczności pamiętania o codziennym podaniu leku. Doustna droga podania stanowi również zaletę w porównaniu do natalizumabu czy alemtuzumabu, które podawane są w postaci dożylnego wlewu, co zawsze wiąże się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze sposobem podania leku. W niniejszej analizie nie udało się porównać częstości zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku z powodu braku odpowiednich danych, niemniej jednak oczywistym jest, że podanie doustne jest bezpieczniejsze i obciążone mniejszymi komplikacjami, a także mniej obciążające dla pacjenta, niż podanie dożylne.

W porównaniu z pozostałymi komparatorami (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) wyniki porównania pośredniego w oparciu o dostępne dane wskazują na wyższą skuteczność kliniczną kladrybiny w tabletkach. W polskich warunkach refundacyjnych w programie B.29 u chorych z częściową nieskutecznością leczenia przy wystąpieniu rzutów klinicznych lub zmian w MRI możliwa jest zmiana leczenia na innych lek I linii. Proponowany program lekowy odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów umożliwiając w przypadku części chorych z częściową nieskutecznością (podgrupa spełniająca ogólne kryteria SOT – rzut kliniczny oraz zmiany MRI) zastosowanie skuteczniejszej kladrybiny w tabletkach, dedykowanej do tej podgrupy pacjentów przez zalecenia kliniczne i jest odpowiedzią na apele środowiska polskich ekspertów leczenia SM o poszerzenie obowiązującego programu o kryteria kwalifikujące do leczenia 2 linii przy pomocy wysoce efektywnych leków (*Aestimo APD 2018*).

14 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia badania *CLARITY*:

- Badanie *CLARITY* zostało przeprowadzone w ogólnej populacji pacjentów z RRMS, ocena w podgrupach o dużej aktywności nie była predefiniowana w protokole. Podgrupy HDA, RES i SOT w badaniu *CLAIRTY* były wyróżnione post-hoc, w związku z czym liczebność tych podgrup stanowiła tylko niewielką część całej włączonej populacji (odpowiednio 33%, 10% i 5%); prawdopodobnie chorych spełniających kryteria tak zdefiniowanych podgrup było w badaniu *CLARITY* więcej, jednak nie byli możliwi do zidentyfikowania;
- Wyniki w różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności były dostępne w publikacjach do badania *CLARITY*, natomiast większość wyników dla populacji HDA pochodziła z materiałów NICE, należy jednak pokreślić, że w każdym przypadku wyniki w populacji o dużej aktywności bez względu na definicję wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. Pozwoliło to agencji NICE wydać rekomendacje w ściślej definiowanych podgrupach RES i SOT bazując głównie na wynikach w ogólnej populacji HDA oraz ogólnej populacji RRMS w badaniu *CLARITY*;
- Ocena w 4-letnim okresie obserwacji obejmująca zastosowanie krótkich cykli leczenia w dwóch pierwszych latach i kolejne dwa lata obserwacji bez leczenia możliwa była dzięki wynikom badania *CLARITY EXTENSION*. Nie była możliwa ocena w ostatnich dwóch latach w porównaniu z grupą niestosującą wcześniej leczenia kladrybiną w tabletkach, jedynie odniesienie wyników chorych obserwowanych po pierwszych dwóch cyklach do grupy kontynuującej leczenie lub je rozpoczynających. Dostępne porównania umożliwiły jednak wykazanie, że w grupie poddanej obserwacji po dwóch latach leczenia skuteczność kladrybiny w tabletkach nie jest różna od grupy kontynuującej leczenie lub je rozpoczynającej, a postępowanie takie zapewnia lepsze bezpieczeństwo. Niemniej w ten sposób potwierdzono utrzymywanie się efektu terapeutycznego w kolejnych dwóch latach obserwacji.

Ograniczenia badań bez randomizacji

- próba *Kalincik 2017* oceniała pacjentów jedynie w pierwszym roku po otrzymaniu pierwszej dawki leku – oznacza to, że w przypadku kladrybiny w tabletkach ocenę wykonano przed podaniem drugiej dawki, więc nie osiągnęła ona skumulowanego poziomu 3,5 mg/kg. W związku z tym, analizę należy traktować jako konserwatywną i mieć na uwadze niepełny potencjał

leczniczy kladrybiny w tabletkach w pierwszym roku leczenia przy porównaniu wyników z ocenianymi komparatorami.

Ograniczenia porównania pośredniego:

- Nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiającą bezpośrednio, najbardziej wiarygodne porównanie kladrybiny w tabletkach z wybranymi komparatorami, przez co konieczne było wykonanie porównania pośredniego. Odnaleziono badanie bez randomizacji *Kalincik 2017*, w którym na podstawie dopasowywanych par rekordów porównywano kladrybinę z natalizumabem i fingolimodem, przy czym w badaniu uczestniczyli też pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby, a także nie można było wyróżnić wyników w podgrupie z dużą aktywnością choroby, przez co wnioskowanie w populacji docelowej jest utrudnione.
- Wyniki raportu powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu szeregu ograniczeń, podobnie jak w przypadku prostej metaanalizy badań *head-to-head*, metaanaliza sieciowa jest wykonywana przy założeniach podobieństwa badań w celu wygenerowania wymiernych efektów leczenia. Badania włączone do porównania były opublikowane na przestrzeni 22 lat (1995 do 2017), co ograniczało możliwość wnioskowania o podobieństwie badań: badania różniły się pod względem metodyki (różne kryteria diagnostyczne na przestrzeni lat, obecność lub brak zaślepienia w poszczególnych próbach), charakterystyki włączonej populacji (średnia liczba rzutów w poprzednim roku, czas trwania choroby, wcześniejsze leczenie – rodzaj stosowanej terapii lub w ogóle brak leczenia) oraz definicji punktów końcowych;
- Obecność małej liczby badań lub badań oceniających małą liczebność populacji mogą zaburzać wyniki metaanalizy sieciowej (słaba zbieżność modelu), co przekłada się na szerokie przedziały wiarygodności wokół szacowanych wartości, utrudniające interpretację wyników;
- Wystąpiły niewielkie różnice w definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności w skali EDSS (3mCDP i 6mCDP);
- W analizach uwzględniono dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny – wykonano adaptację oraz aktualizację szerszej NMA przeprowadzonej przez Zleceniodawcę na potrzeby wniosku dla NICE, która w części została następnie opublikowana w formie przeglądu systematycznego *Siddiqui 2017*;
- Dane dotyczące populacji chorych z HDA były ograniczone, ponieważ nie w każdym z badań prezentowano wyniki w takiej populacji. W badaniu *CLARITY* populacja HDA składała się z dwóch definicji: SOT i HRA i chorzy spełniający kryteria jednej z podgrup byli kwalifikowani ogółem do grupy HDA. Żadne z badań dla komparatorów nie spełniało łącznie kryteriów defi-

nicji podgrupy SOT i HRA, więc populacja HDA z badania *CLARITY* była szersza niż w pozostałych badaniach;

- Dane dla podgrup RES i SOT były bardzo ograniczone – dla podgrupy SOT możliwe było wykonanie porównania pośredniego tylko dla oceny ARR;
- Brak możliwości porównania bezpieczeństwa poszczególnych leków pod względem specyficznych zdarzeń niepożądanych, np. w przypadku leków podawanych pozajelitowo (alemtuzumab, natalizumab, interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid) występują zdarzenia niepożądane związane ze sposobem i miejscem podania leku (np. ból, zaczerwienienia, wylewy krwawe, obrzęki), których w przypadku leków podawanych doustnie (kladrybina, fingolimod, fumaran dimetylu, teryflunomid) nie należy oczekiwać;
- Należy zaznaczyć, że w zależności od populacji chorych z różnie definiowaną dużą aktywnością choroby [HDA] dla porównania z kladrybiną w tabletkach powinno się przyjąć inne komparatory – np. ocenę dla populacji RES wykonać tylko dla porównania z ALE, FIN i NAT; SOT ([REDACTED]) z NAT i FIN, a SOT ([REDACTED]) z interferonem beta, pegylowanym interferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem. Ze względu jednak na brak jednej, powszechnie obowiązującej definicji poszczególnych subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianym o dużej aktywności choroby oraz ograniczone dane, w ramach komparatorów dla wnioskowanej interwencji ocenie poddano wszystkie leki stosowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego (które w różnych podgrupach [sytuacjach klinicznych] może zastępować kladrybina w tabletkach), analizując wyniki zarówno w populacji ITT jak i we wszystkich dostępnych podgrupach o dużej aktywności choroby, w zależności od dostępności danych klinicznych, wykonując w ten sposób szeroką analizę wrażliwości.

15 Wnioski końcowe

Kladrybina w tabletkach wywiera długotrwały efekt immunomodulujący poprzez selektywny wpływ na odporność nabytą poprzez redukcję limfocytów B (CD19+) i T (CD4+ i CD8+), co doprowadza do następującej selektywnej rekonstrukcji populacji tych komórek umożliwiając równocześnie uniknięcie ciągłej immunosupresji, co odróżnia powyższą terapię od obecnie stosowanych metod leczniczych. Dodatkowo, ma działanie oszczędzające dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania MAVENCLAD® wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. *Selective Immune Reconstitution Therapy*, tj. terapia selektywnej rekonstrukcji immunologicznej. Cząsteczki kladrybiny w tabletkach mają również zdolność do penetracji przez barierę krew-mózg docierając dzięki temu do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Jej dodatkową korzyścią w stosunku do większości innych leków modyfikujących przebieg choroby jest stosowanie doustne, w postaci dwóch krótkich cykli w okresie 2 pierwszych lat – maksymalnie 20 dni terapii oraz brak konieczności leczenia w okresie dwóch kolejnych lat obserwacji. W dużej, wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wśród pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wykazano istotnie wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo w zmniejszaniu rocznego wskaźnika rzutów, wystąpienia utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS, liczby zmian aktywnych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego. Łącznie przekładało się to na znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA – *No Evidence Of Disease Activity*), złożonego punktu końcowego obejmującego wszystkie cele terapeutyczne leczenia RRMS, a wystąpienie NEDA stwierdzano u niemal 1 na 2 pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach.

Potwierdzono ponadto wśród chorych leczonych kladrybiną w tabletkach korzystny wpływ na jakość życia, a także zmniejszenie zużycia zasobów medycznych i zwiększoną produktywność. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, limfopenia będąca jednym z najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych wiąże się z mechanizmem działania leku, przy czym biorąc pod uwagę selektywny mechanizm działania kladrybiny w tabletkach i brak wywoływania ciągłej immunosupresji (charakterystycznej dla innych leków immunosupresyjnych), nie przekładało się to na znamienne zwiększenie częstości zakażeń i wzrost ryzyka nowotworów.

W różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności choroby, stanowiących populację docelową, potwierdzono co najmniej podobną efektywność kladrybiny w tabletkach jak w populacji ogólnej, a generalnie wyniki wskazują na wyższą skuteczność w tej grupie pacjentów. Ocena z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby stosowanymi u chorych z dużą aktywnością choroby jest utrudniona ze względu na brak bezpośrednich badań z randomizacją. Szeroka sieć porównania pośredniego wskazuje na podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo kladrybiny w tabletkach w porównaniu do natalizumabu, alemtuzumabu i fingolimodu oraz wyższość w porównaniu z interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem przynajmniej w zakresie części punktów końcowych. Prezentowane wyniki są spójne z niedawno wydaną rekomendacją i oceną wykonaną przez NICE. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że kladrybina w tabletkach jest lekiem o dobrze udokumentowanym bezpieczeństwie – żaden inny lek stosowany w SM nie miał tak długiego okresu obserwacji w kierunku bezpieczeństwa, jak MAVENCLAD® (ponad 8 lat), z łącznie około 12-letnim doświadczeniem klinicznym w leczeniu SM.

16 Załączniki

16.1 Zestawienie wyników porównań pośrednich dla populacji ITT

W celu porównania rezultatów uzyskanych w porównaniach pośrednich w niniejszym raporcie oraz w przeglądzie systematycznym *Siddiqui 2017* zestawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa odnoszące się do wspólnych dla obu przeglądów punktów końcowych, ocenianych w populacji ITT chorych z rzutowo reemisyjnym stwardnieniem rozsianym (RRMS).

W analizach obu prac uwzględniono zarówno model efektów stałych (z ang. *fixed*) jaki i losowych (z ang. *random*), natomiast raportowano wyniki uzyskane z najlepiej dopasowanego, na podstawie odchylenia reszt (z ang. *residual deviance*) i kryteriów DIC (z ang. *deviance information criterion*), modelu. W tabeli poniżej zestawiono uzyskane wyniki, wraz z zaznaczeniem wykorzystanego modelu.

Tabela 167. Skuteczność i bezpieczeństwo po 24 mies.; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego uzyskane w niniejszym raporcie vs *Siddiqui 2017*.

Porównanie	Wynik uzyskany w niniejszym raporcie	Wynik z <i>Siddiqui 2017</i>
ARR po 24 mies., RR (95% CrI)		
–	<i>random</i>	<i>random</i>
CLA vs PBO	0,42 (0,33; 0,52)	0,42 (0,32; 0,54)
CLA vs GA	0,63 (0,49; 0,79)	vs GLA 20: 0,64 (0,48; 0,85) vs GLA 40: 0,62 (0,44; 0,87)
CLA vs IFN B1a 30	0,51 (0,40; 0,65)	0,52 (0,39; 0,68)
CLA vs IFN B1a 44	0,61 (0,48; 0,78)	0,63 (0,47; 0,84)
CLA vs IFN B1b 250	0,60 (0,47; 0,77)	0,62 (0,47; 0,83)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,64 (0,46; 0,89)	0,64 (0,44; 0,92)
CLA vs NAT	1,22 (0,94; 1,59)	1,22 (0,89; 1,68)
CLA vs FIN	0,93 (0,72; 1,20)	0,91 (0,67; 1,22)
CLA vs ALE	1,27 (0,95; 1,68)	1,30 (0,93; 1,83)
CLA vs DMF	0,78 (0,60; 1,01)	0,78 (0,57; 1,07)
CLA vs TER	0,62 (0,48; 0,80)	0,62 (0,46; 0,84)
3mCDP po 24 mies., HR (95% CrI)		
–	<i>fixed</i>	<i>random</i>

Porównanie	Wynik uzyskany w niniejszym raporcie	Wynik z Siddiqui 2017
CLA vs PBO	0,60 (0,44; 0,82)	0,60 (0,38; 0,95)
CLA vs GA	0,84 (0,57; 1,24)	0,84 (0,49; 1,47)
CLA vs IFN B1a 30	0,78 (0,47; 1,28)	0,78 (0,39; 1,54)
CLA vs IFN B1a 44	0,93 (0,57; 1,51)	0,93 (0,47; 1,83)
CLA vs IFN B1b 250	0,67 (0,44; 1,00)	0,68 (0,39; 1,26)
CLA vs NAT	1,10 (0,72; 1,67)	1,10 (0,58; 2,07)
CLA vs FIN	0,77 (0,53; 1,12)	0,78 (0,45; 1,35)
CLA vs ALE	2,27 (0,96; 5,56)	2,25 (0,81; 6,49)
CLA vs DMF	0,95 (0,64; 1,40)	0,92 (0,41; 2,04)
CLA vs TER	0,82 (0,56; 1,20)	0,82 (0,47; 1,43)
6mCDP po 24 mies.; HR (95% CrI)		
–	<i>fixed</i>	<i>random</i>
CLA vs PBO	0,54 (0,37; 0,79)	0,54 (0,29; 0,99)
CLA vs GA	0,81 (0,49; 1,35)	0,81 (0,37; 1,73)
CLA vs IFN B1a 30	0,80 (0,49; 1,30)	0,79 (0,37; 1,64)
CLA vs IFN B1a 44	0,79 (0,49; 1,25)	0,76 (0,35; 1,61)
CLA vs IFN B1b 250	1,82 (0,87; 3,88)	1,79 (0,65; 4,73)
CLA vs NAT	1,21 (0,72; 2,00)	1,21 (0,52; 2,77)
CLA vs FIN	0,79 (0,50; 1,25)	0,79 (0,37; 1,64)
CLA vs ALE	1,35 (0,77; 2,35)	1,37 (0,58; 3,32)
CLA vs DMF	0,84 (0,52; 1,34)	0,85 (0,41; 1,81)
CLA vs TER	0,67 (0,41; 1,07)	0,66 (0,31; 1,38)
NEDA po 24 mies., OR (95% CrI)		
–	<i>fixed</i>	<i>fixed</i>
CLA vs PBO	4,71 (3,37; 6,64)	4,69 (3,35; 6,65)
CLA vs GA	3,41 (2,19; 5,31)	3,39 (2,17; 5,35)
CLA vs NAT	0,64 (0,35; 1,14)	0,64 (0,35; 1,12)

Porównanie	Wynik uzyskany w niniejszym raporcie	Wynik z Siddiqui 2017
CLA vs DMF	2,73 (1,79; 4,20)	2,72 (1,77; 4,21)
CLA vs TER	2,00 (1,21; 3,32)	2,00 (1,20; 3,32)
Jakiegokolwiek AEs, OR (95% CrI)		
–	<i>random</i>	<i>random</i>
CLA vs PBO	1,59 (0,57; 4,51)	1,59 (0,76; 3,34)
CLA vs GA	1,49 (0,46; 4,83)	vs GLA 20: 2,23 (0,89; 5,69) vs GLA 40: 0,98 (0,35; 2,75)
CLA vs IFN B1a 30	1,02 (0,31; 3,65)	1,13 (0,49; 2,81)
CLA vs IFN B1a 44	0,58 (0,07; 4,52)	0,67 (0,13; 3,03)
CLA vs IFN B1b 250	2,63 (0,48; 13,21)	0,81 (0,04; 15,52)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,51 (0,12; 2,29)	0,51 (0,17; 1,51)
CLA vs NAT	2,78 (0,71; 11,36)	2,70 (0,96; 7,93)
CLA vs FIN	1,14 (0,33; 3,74)	1,31 (0,52; 3,06)
CLA vs ALE	0,24 (0,02; 2,23)	0,27 (0,05; 1,47)
CLA vs DMF	0,90 (0,25; 3,32)	1,02 (0,39; 2,70)
CLA vs TER	1,19 (0,33; 4,30)	1,21 (0,48; 3,05)

16.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.2.1 Narzędzie „*risk of bias*”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 168. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia *Risk of Bias Cochrane Collaboration*.

Pytanie	TAK (<i>Low risk</i>)	NIE (<i>High risk</i>)	NIEJASNE (<i>Unclear risk</i>)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (<i>selection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (<i>performance bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (<i>attrition bias</i>)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (<i>reporting bias</i>)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (<i>other bias</i>)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

16.2.2 Skala AMSTAR

Skala AMSTAR jest narzędziem służącym do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych badań RCT. Ocena dokonywana jest za pomocą odpowiedzi na 11 pytań, które można wybierać spośród: tak, nie, nie można ocenić, nie ma zastosowania. Odpowiedź twierdząca (tak) uprawnia do przyznania 1 punktu, w pozostałych przypadkach punktu nie przyznaje się – łączny, całkowity wynik może wynieść 11 punktów (*Faggion 2015, Sharif 2013, Shea 2007, Shea 2009*). Walidacja narzędzia została przeprowadzona przez kanadyjską agencję HTA CADTH (*Shea 2007a*).

Wynik całkowity w skali AMSTAR pozwala na przypisanie ocenianego przeglądu systematycznego do jednej z kategorii:

- 11-8 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości,
- 7-4 punktów – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości,
- ≤ 3 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości (*Sharif 2013*).

Tabela 169. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.

1	<p>Czy przegląd systematyczny przeprowadzono według określonego protokołu?</p> <ul style="list-style-type: none"> o określono a priori pytanie badawcze i kryteria selekcji publikacji 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
2	<p>Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych przebiegały w prawidłowy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> o selekcja publikacji i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwie niezależnie pracujące osoby; niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu, z udziałem trzeciej osoby 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
3	<p>Czy proces wyszukiwania obejmował wszystkie właściwe źródła danych?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przeszukano co najmniej 2 bazy danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) o przedstawiono zakres czasowy wyszukiwania, zastosowane słowa kluczowe/hasła MESH, oraz całą strategię wyszukiwania (jeżeli możliwe) o przegląd systematyczny powinien być uzupełniony o: wyszukiwanie referencji odnalezionych publikacji, dodatkowe dane pozyskane od ekspertów klinicznych, dane odnalezione w innych opracowaniach wtórnych (<i>reviews</i>) lub pozycjach książkowych (<i>textbooks</i>), oraz przegląd „szarej literatury” i doniesień konferencyjnych 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
4	<p>Czy w kryteriach włączenia uwzględniono status publikacji (np. „szara literatura”)?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przegląd <i>powinien</i> uwzględniać wszystkie prace spełniające kryteria włączenia, niezależnie od statusu ich publikacji (dane opublikowane, szara literatura) o autorzy przeglądu <i>powinni</i> zaznaczyć, że włączali lub wykluczali prace na podstawie statusu ich publikacji lub na podstawie języka publikacji 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
5	<p>Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przedstawiono informacje na temat liczby badań włączonych i wykluczonych (np. lista, tabela, wykres), z podaniem przyczyn wykluczeń 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
6	<p>Czy przedstawiono charakterystykę włączonych badań?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przedstawiono wyjściową charakterystykę chorych, opis interwencji i ocenę punktów końcowych we włączonych badaniach klinicz- 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE

nych

- o przedstawiono zakresy danych dla wyjściowych charakterystyk chorych łącznie dla wszystkich włączonych badań

Czy przeprowadzono ocenę jakości włączonych badań?

7

- o jakość włączonych badań klinicznych oceniono za pomocą określonych wcześniej narzędzi, z uwzględnieniem punktów metodologicznych istotnych dla poszczególnych rodzajów badań (np. ocena utajenia alokacji w badaniach RCT)

Czy ocena jakości wyników badań została uwzględniona we wnioskach przeglądu?

8

- o dokonano krytycznej oceny wpływu jakości metodologicznej i naukowej włączonych badań na uzyskane wyniki i formułowane wnioski
- o przedstawiono klarowną ocenę jakości włączonych badań w kontekście formułowanych zaleceń

Czy zastosowano odpowiednią metodę agregacji danych włączonych badań?

9

- o metaanalizę danych poprzedzono oceną homogeniczności danych z włączonych badań klinicznych (np. za pomocą testu chi-kwadrat)
- o w przypadku stwierdzenia heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model efektów losowych, przeprowadzono dyskusję na temat możliwości/zasadności agregacji danych

Czy dokonano oceny ryzyka wystąpienia błędu publikacji?

10

- o przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji za pomocą odpowiednich metod statystycznych (np. wykres lejkowy [funnel plot], regresja Eggera)
- o błąd publikacji (*publication bias*) – publikacja badania uzależniona od uzyskanych w nim wyników (większe prawdopodobieństwo publikacji badań wykazujących istotny statystycznie, korzystny efekt ocenianej interwencji, niż badań z negatywnymi wynikami lub nie wykazujących istotnego efektu)

** należy przydzielić odpowiedź TAK jeżeli w przeglądzie zaznaczono informację o braku możliwości oceny ryzyka błędu publikacji z powodu liczby włączonych badań (< 10)*

Czy oceniono możliwość wystąpienia konfliktu interesów?

11

- o przedstawiono informacje na temat konfliktu interesów
- o podano informacje o źródłach finansowania przeglądu systematycznego, jak również źródła finansowania włączonych badań klinicznych

NIE MOŻNA OCENIĆ

NIE MA ZASTOSOWANIA

TAK

NIE

NIE MOŻNA OCENIĆ

NIE MA ZASTOSOWANIA

TAK

NIE

NIE MOŻNA OCENIĆ

NIE MA ZASTOSOWANIA

TAK

NIE

NIE MOŻNA OCENIĆ

NIE MA ZASTOSOWANIA

TAK

NIE

NIE MOŻNA OCENIĆ

NIE MA ZASTOSOWANIA

TAK

NIE

NIE MOŻNA OCENIĆ

NIE MA ZASTOSOWANIA

16.2.3 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 170. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.2.4 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 171. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie było wieloośrodkowe? • Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? • Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? • Czy podano jasną definicję punktów końcowych? • Czy badanie było prospektywne? • Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? • Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? • Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

16.2.5 Rozszerzona skala niepełnosprawności/niewydolności ruchowej (EDSS), skala Kurtzkego

Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności, EDSS, (z ang. *Expanded Disability Status Scale*) wykorzystywana w czasie badania neurologicznego, służy do oceny stopnia zaawansowania niepełnosprawności pacjenta wynikającej z SM.

Ocenię podlega 8 układów czynnościowych (UC) mózgu (z ang. *Functional Systems*): piramidowy, mózdzkowy, pień mózgu, czucie, kontrola czynności jelit i pęcherza, wzrokowy, psychiczny (np. zaburzenia nastroju, zmiany osobowości) i dotyczący innych czynności. Skala jest 20-stopniowa (zakres 0-10, krok: 0,5), 0 oznacza brak niesprawności, a 10 pkt. zgon w wyniku SM, tzn. wraz ze wzrostem liczby punktów wzrasta stopień niesprawności neurologicznej.

Układy czynnościowe przyporządkowane są do wzajemnie wykluczających się obszarów anatomicznych, a w ich obrębie możliwe jest wyodrębnienie wszystkich negatywnych zmian związanych z SM (Kurtzke 1983).

Tabela 172. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (Członkowska 2017).

Punkty	Ocena niesprawności
0,0	Prawidłowy stan neurologiczny
1,0	Brak niesprawności, minimalne objawy w jednym UC
1,5	Brak niesprawności, minimalne objawy w więcej niż jednym UC
2,0	Minimalna niesprawność w jednym UC
2,5	Niewielka niesprawność w jednym UC lub minimalna niesprawność w dwóch UC
3,0	Umiarkowana niesprawność w jednym UC albo niewielka niesprawność w trzech lub czterech UC; pacjent chodzi samodzielnie bez ograniczeń
3,5	Chodzi samodzielnie bez ograniczeń, ale wykazuje umiarkowaną niesprawność w jednym UC i więcej niż minimalną niesprawność w kilku innych UC
4,0	Chodzi samodzielnie bez pomocy i jest samowystarczalny, może być aktywny przez 12 h dziennie mimo stosunkowo dużej niesprawności, jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów
4,5	Chodzi samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny przez większą część dnia i jest zdolny pracować w pełnym wymiarze, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niesprawnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów
5,0	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność (np. pracę w pełnym wymiarze bez szczególnych ułatwień)
5,5	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność
6,0	Aby przejść około 100 metrów bez zatrzymywania się lub z odpoczynkiem, wymaga podparcia (laska, kula,

Punkty	Ocena niesprawności
	aparat ortopedyczny) – okresowo lub po jednej stronie na stałe
6,5	Aby przejść około 20 metrów bez zatrzymywania się, wymaga na stałe podparcia z obu stron
7,0	Nawet z pomocą nie jest w stanie przejść więcej niż 5 metrów; porusza się głównie na standardowym wózku inwalidzkim, który napędza siłą własnych mięśni; przemieszcza się z wózka i na wózek samodzielnie; korzystając z wózka, pozostaje aktywny przez około 12 godzin dziennie
7,5	Nie może zrobić więcej niż kilka kroków; porusza się tylko za pomocą wózka, może wymagać pomocy w przemieszczaniu się z wózka i na wózek; napędza wózek siłą własnych mięśni, ale nie jest w stanie korzystać ze standardowego wózka przez cały dzień; może wymagać wózka elektrycznego
8,0	Przebywa w większości w łóżku lub fotelu albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale może spędzać większą część dnia poza łóżkiem; w znacznym stopniu zachowuje zdolność samoobsługi; zazwyczaj może się efektywnie posługiwać rękoma
8,5	Większą część dnia spędza w łóżku; częściowo zachowuje zdolność samoobsługi i efektywnego posługiwania się rękoma
9,0	Pozostaje w łóżku przez całą dobę; zachowuje zdolność komunikowania się i samodzielnego jedzenia
9,5	Leży w łóżku całkowicie bezradny; nie jest w stanie skutecznie się komunikować ani samodzielnie jeść/potykać
10,0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

16.2.6 Kwestionariusz EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości **wyższych** oznacza subiektywną **poprawę** stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

16.2.7 Kwestionariusz SF – 36

Kwestionariusz SF – 36 dotyczy zaburzeń w ośmiu głównych domenach funkcjonowania pacjentów. Konstrukcja ankiety składa się z 36 pytań o zaburzenia życia fizycznego, psychicznego i socjalnego. Punkty przyznawane się w zakresie od 0 do 100 z wyższym wynikiem wskazującym na najlepszą jakość życia (*Ware 1998*).

16.2.8 Skala MSQoL – 54

Skala oceny jakości życia **MSQoL – 54** została opisana w celu określenia jakości życia skorygowanego o stan zdrowotny u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane. Skala powstała na bazie SF-36 poprzez dodanie kilku pytań. Składa się z dwóch podsumowanych wyników, w których jedna część dotyczy zdrowia fizycznego, a druga zdrowia psychicznego. Wyróżnia się 12 podskal dotyczących funkcjonowania fizycznego, wpływu zdrowia fizycznego i psychicznego na życie, bólu, dobrego samopoczucia, energii, poczucia własnego zdrowia, poczucia zagrożonego zdrowia, funkcji poznawczych, seksualnych, ogólnej satysfakcji z życia i sytuacji socjalnej (*Vickrey 1995*).

16.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania oceniające kladrybinę w tabletkach

CLARITY <i>(Afolabi 2017,</i> <i>NCT00213135)</i>	Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann D R, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2017;1352458517726380
CLARITY <i>(Ali 2012,</i> <i>NCT00213135)</i>	Ali S, Paracha N, Cook S, Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Greenberg S, Scott DA, Joyeux A. Reduction in Healthcare and Societal Resource Utilization Associated with Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis : Analysis of Economic Data from the CLARITY Study. <i>Clin Drug Investig</i> 2012; 32(1):15-27
CLARITY <i>(Comi 2013,</i> <i>NCT00213135)</i>	Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett AC, Vigiotta V, Greenberg SJ. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. <i>J Neurol</i> 2013; 260(4):1136-1146
CLARITY <i>(Comi 2016,</i> <i>NCT00213135)</i>	Comi G, Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Soelberg-Soerensenn P, Vermersch P, Martin E, Dangond F, Rieckmann P. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Outcomes in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Cladribine Tablets: Results from the 120-Week Phase IIIb Extension of the CLARITY Study (P2.114). <i>Neurology</i> . 2016;86(16 Supplement). http://www.neurology.org/content/86/16_Supplement/P2.114.abstract .
CLARITY <i>(Cook 2011,</i> <i>NCT00213135)</i>	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Vigiotta V, Musch B, Greenberg SJ. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. <i>Mult Scler</i> 2011; 17(5):578-593
CLARITY <i>(Cook 2016,</i> <i>NCT00213135)</i>	Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G. Slowing of disability progression based on 6-month confirmed EDSS in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc subgroup analysis. Session 091 – MS and CNS Inflammatory Disease: <i>Clinical Trials</i> P3.058
CLARITY <i>(De Stefano 2018,</i> <i>NCT00213135)</i>	De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G, Sormani MP. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. <i>Mult Scler</i> . January 2017;1352458517690269. doi:10.1177/1352458517690269.
CLARITY <i>(Giovannoni 2010,</i> <i>NCT00213135)</i>	Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 2010; 362(5):416-426
CLARITY <i>(Giovannoni 2011,</i> <i>NCT00213135)</i>	Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Vigiotta V, Greenberg S. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. <i>Lancet Neurol</i> 2011; 10(4):329-337
CLARITY <i>(Rammohan 2012,</i> <i>NCT00213135)</i>	Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2012; 1:49-54
CLARITY <i>(Giovannoni 2018,</i> <i>NCT00213135)</i>	Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Hicking C, Vermersch P. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. <i>Mult Scler</i> 2018 Apr 1;1352458518771875. doi: 10.1177/1352458518771875.
CLARITY EXTENSION	Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji A K, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-

(Giovannoni 2017, NCT00641537) ing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2017;1352458517727603

CLARITY EXTENSION
(Comi 2018, NCT00641537) Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Adeniji A K, Dangond F, Giovannoni G. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1756285617753365

Kalincik 2017 Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, Lechner-Scott J, Lugaresi A, Prat A, Girard M, Duquette P, Grammond P, Solaro C, Grand'Maison F, Hupperts R, Prevost J, Sola P, Ferraro D, Terzi M, Butler E, Slee M, Kermode A, Fabis-Pedrini M, McCombe P, Barnett M, Shaw C, Hodgkinson S, Butzkueven H. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon beta for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;1352458517728812

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim

ADVANCE
(Calabresi 2014a, NCT00906399) Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet Neurology* 2014; 13(7):657-665

ADVANCE
(Arnold 2014, NCT00906399) Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, Liu S, You X, Sperling B, Hung S. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14:240

AFFIRM
(Phillips 2011, NCT00027300) Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, O'Connor PW, Polman CH, Willoughby E, Aschenbach W, Pace A, Hyde R, Munschauer FE. 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. *Mult Scler* 2011; 17(8):970-979

AFFIRM
(Polman 2006, NCT00027300) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9):899-910

Bergvall 2014
(wyniki **FREE-DOMS i FREE-DOMS II**) Bergvall NS SN, Chin P, Tomic D, et al. Efficacy of fingolimod in pre-treated patients with disease activity: pooled analyses of **FREE-DOMS** and **FREE-DOMS II**. *Neurology* 2014;82(Suppl P3.174) [abstract]

BECOME
(Cadavid 2009) Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, Kamin SS, Pachner AR, Halper J, Cook SD. Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the **BECOME** study. *Neurology* 2009; 72(23):1976-1983

BEYOND
(O'Connor 2009, NCT00099502) O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Harung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G. 250 microg or 500 microg 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

Boiko 2018 Boiko A N, Lashch N Y, Sharanova S N, Zakharova M N, Trifonova O V, Simaniv T O, Lyso-gorskaya E V, Gur'yanova O E, Kotov S V, Yakushina T I, Lizhdvoi V Y, Belova Y A, Khabirov F A, Babicheva N N, Khaibullin T I, Granatov E V, Aver'yanova L A, Sazonov D V, Odinak M M, Trinitatskii Y V, Tsukurova L A, Sergeeva A I, Ivanov R A, Shustova M S. A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: First-Year Study Results. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2018; 48:351-357

Bornstein 1987 Bornstein M B, Miller A, Slagle S. A pilot trial of cop 1 in exacerbating-remitting multiple

sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1987; 317:408-414

- BRAVO**
(Vollmer 2014,
NCT00605215)
Calabrese 2012
- Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261(4):773-783
- Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4):418-424
- CAMSS223**
(Coles 2008,
NCT00050778)
CAMSS223
(Wingerchuk
2010,
NCT00050778)
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17):1786-1801
- Wingerchuk D. Efficacy of alemtuzumab in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis patients in the CAMMS223 trial. *Mult Scler* 2010; 16(10):S141
- CARE-MS I**
(Cohen 2012,
NCT00530348)
CARE-MS I
(Krieger 2014,
NCT00530348)
CARE-MS II
(Coles 2012,
NCT00548405)
CARE-MS II
(Confavreux 2012,
NCT00548405)
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380(9856):1819-1828
- Krieger S, Lubetzki C, Palmer J, Margolin DH. Alemtuzumab reduces disease activity in treatment naive patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(1):106-107
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380(9856):1829-1839
- Confavreux C, Twyman CL, Arnold D, Cohen J, Coles AJ, Fox EJ, Hartung H-P, Havrdova E, Selmaj K, Weiner H, Miller T, Lake SL, Margolin DH, Panzara M, Compston A. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients with highly active disease despite therapy. *Eur J Neurol* 2012; 19:88
- CombiRx**
(Lindsey 2012,
NCT00211887)
CombiRx
(Lublin 2013,
NCT00211887)
- Lindsey J W, Scott T F, Lynch S G, Cofield S S, Nelson F, Conwit R, Gustafson T, Cutter G R, Wolinsky J S, Lublin F D. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1:81-86
- Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(3):327-340
- CONFIRM**
(Fox 2012,
NCT00451451)
Copolymer 1
(Johnson 1995)
Copolymer 1
(Johnson 1998)
- Fox R J, Miller D H, Phillips J T, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser M T, Vigiotta V, Dawson K T. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1087-1097
- Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, Myers L W, Panitch H S, Rose J W, Schiffer R B, Vollmer T, Weiner L P, Wolinsky J S, Bird S J, Kolson D L, Gonzalez-Scarano F, Brennan D, Mandler R N, Rosenberg G A. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1268-1276
- Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, Myers L W, Panitch H S, Rose J W, Schiffer R B, Vollmer T, Weiner L P, Wolinsky J S. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-708

- DEFINE**
(Gold 2012, NCT00420212)
Derfuss 2015
(wyniki FREEDOMS i FREEDOMS II)
ECGT
(Comi 2001)
Etemadifar 2006
EVIDENCE
(Schwid 2005)
EVIDENCE
(Schwid 2007)
FREEDOMS II
(Calabresi 2014, NCT00355134)
Bergvall 2014a
(wyniki FREEDOMS i FREEDOMS II)
FREEDOMS
(Devonshire 2012, NCT00289978)
FREEDOMS
(Kappos 2010, NCT00289978)
GALA
(Khan 2013)
GATE
(Cohen 2015, NCT01489254)
GOLDEN
(Comi 2017, NCT01333501)
- Gold R, Kappos L, Arnold D L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser M T, Yang M, Sheikh S I, Dawson K T. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1098-1107
- Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(9):1687-1691
- Comi G, Filippi M, Wolinsky J S. 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. *Ann Neurol* 2001; 49:290-297
- Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(5):283-287
- Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, Panitch H, Goodin D, Li D, Chang P, Francis G. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62(5):785-792
- Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9):2031-2048
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappiello L, Rosenstiel P, Lublin FD. 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
- Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Kappos L. Impact of fingolimod on achieving no evidence of disease activity in pre-treated patients with high disease activity in FREEDOMS and FREEDOMS II. *Mult Scler* 2014; 20(1):117-118
- Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, Häring DA, Francis G, Kappos L. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):387-401
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73:705-713
- Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani M P, Oberyé J, Van Den Tweel E, Mulder R, Koper N, Voortman G, Barkhof F, Giovannoni G, Radül E W, Völp A. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015; 72:1433-1441
- Comi G, Patti F, Rocca M A, Mattioli F C, Amato M P, Gallo P, Centonze D, Pozzilli C, Saccà F, Bergh F T, Bartezaghi M, Turrini R, Filippi M, Patti F, Chisari C G, Marfia G A, Centonze D, Morra V B, Capra R, Pozzilli C, Bianchi V, Ghezzi A, Roscio M, Comi G, Sangalli F, Pietrolongo E, Francia A, Danni M C, Nocentini U, Bramanti P, Tedeschi G, Maimone D, Grimaldi L M E, Scarpini E A, Uccelli A, Amato M P, Rottoli M, Ruggieri S, Trojano M, Bergamaschi R, Bergh F T, Buttmann M, Rieckmann P, Safavi A. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-

- month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017; 264:2436-2449
- Hutchinson 2009**
(wyniki **AFFIRM**
i **SENTINEL**) Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256(3):405-415
- IFNB MS**
(**Duquette 1993**) Duquette P, Girard M, Despault L, DuBois R, Knobler RL, Lublin FD, Kelley L, Francis GS, Lapierre Y, Antel J, Freedman M, Hum S, Greenstein JI, Mishra B, Muldoon J, Whitaker JN, Evans BK, Layton B, Sibley WA. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *NEUROLOGY* 1993; 43(4 1):655-661
- IFNB MS 1995** 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
- IMPROVE**
(**De Stefano 2010**,
NCT00441103) De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, Blevins G, Drulovic J, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(7):888-892
- IMPROVE**
(**De Stefano 2012**,
NCT00441103) De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci* 2012; 312(1-2):97-101
- INCOMIN**
(**Durelli 2002**) Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet (london, england)* 2002; 359(9316):1453-1460
- Kappos 2011**,
NCT00676715 Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (london, england)* 2011; 378(9805):1779-1787
- Kappos 2016**
(wyniki **FREE-**
DOMS i FREE-
DOMS II) Kappos L, Radue EW, Chin P, Ritter S, Tomic D, Lublin F. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2):354-360
- Knobler 1993** Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, Grant-Gorsen SV, Muldoon J, Marcus SG, Wallenberg JC, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 1993; 13(5):333-340
- Mokhber 2014** Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Rao SM, Khorram B, Sahraian MA, Foroghiipoor M, Gharavi MM, Kakhi S, Nikkhah K, Azarpazhooh MR. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial. *J Neurol Sci* 2014; 342(1-2):16-20
- Mokhber 2014**
(**Mokhber 2015**) Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Khorram B, Modares Gharavi M, Kakhi S, Khalaghi H, Azarpazhooh MR. Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2015; 69(10):649-657
- MSCRG**
(**Jacobs 1995**) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-remitting multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler* 1995; 1(2):118-135

- MSCRG
(Jacobs 1996)** acobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3):285-294
- O'Connor 2006** O'Connor P W, Li D, Freedman M S, Bar-Or A, Rice G P A, Confavreux C, Paty D W, Stewart J A, Scheyer R. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66:894-900
- PRISMS
(Ebers 1998)** 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 (London, England)* 1998; 352(9139):1498-1504
- REFORMS
(Singer 2012,
NCT00428584)** Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddleston J, Bennett R, Dangond F. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon-1a versus subcutaneous interferon-1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC neurology* 2012; 12:154
- REGARD
(Mikol 2008,
NCT00078338)** Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag B. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10):903-914
- Saida 2012
(NCT00537082)** Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tang D, Zhang-Auberson L, Kira J. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(9):1269-1277
- Saida 2017
(NCT01440101)** Saida T, Kira JI, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, Tibung JT, Lucas N, Subramanyam M. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 11:25-31
- Saida 2017
(Saida 2017a,
NCT01440101)** Saida T, Kira J-I, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N, Dong Q, Tibung JT. Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. *Neurol Ther* 2017; 6(1):153-159
- Stepień 2013** Stepień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dabrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. Effects of interferon beta-1a and interferon beta-1b monotherapies on selected serum cytokines and nitrite levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Neuroimmunomodulation* 2013; 20(4):213-222
- TEMSO
(O'Connor 2011,
NCT00134563)** O'Connor P, Wolinsky J S, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson T P, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman M S. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1293-1303
- TENERE
(Vermersch 2014,
NCT00883337)** Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6):705-716
- TOWER
(Confavreux 2014,
NCT00751881)** Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman M S, Miller A E, Olsson T P, Wolinsky J S, Bagulho T, Delhay J L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:247-256
- TRANSFORMS
(Cohen 2010,
NCT00340834)** Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;

362(5):402-415

TRANSFORMS
(Cohen 2013,
NCT00340834)

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Haring DA, Francis G. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. J Neurol 2013; 260(8):2023-2032

Wroe 2005

Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. J Int Med Res 2005; 33(3):309-318

16.4 Publikacje wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Liu S, You X, Fiore D, Hung S. Peginterferon beta-1a improves MRI measures and increases the proportion of patients with no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from the ADVANCE randomized controlled trial. <i>BMC Neurol</i> 2017; 17(1):29</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ADVANCE dla 2 lat leczenia, w której brak grupy placebo (chorzy otrzymujący placebo po pierwszym roku zostali ponownie randomizowani do różnych dawek interferonu), brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim</p>
<p>Arnold D L , Gold R , Kappos L , Bar-Or A , Giovannoni G , Selmaj K , Yang M , Zhang R , Stephan M , Sheikh S I , Dawson K T . Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study . <i>J Neurol</i> 2014 ; 261 :1794 -1802</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza w populacji chorych z badania DEFINE, w której oceniono dodatkowe punkty końcowe związane z obrazowaniem MRI - punkty te nie były uwzględniane w przeprowadzonej ocenie porównania pośredniego</p>
<p>Arnold DL, Fisher E, Brinar VV, Cohen JA, Coles AJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Stojanovic M, Weiner HL, Lake SL, Margolin DH, Thomas DR, Panzara MA, Compston DA. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon β-1a in MS. <i>Neurology</i> 2016; 87(14):1464-1472</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badań CARE-MS I (NCT00530348) i CARE-MS II (NCT00548405)</p>
<p>Arroyo Gonzalez R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin D H, Lake S L, Giovannoni G. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2017; 23:1367-1376</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki oceny jakości życia w badaniach CARE-MS I oraz CARE-MS II, jednak z uwagi na brak badań pozwalających uwzględnić w sieci porównanie alemtuzumabu z IFN B1a 44 w ocenie jakości życia, nie można było wykorzystać w obliczeniach przedstawionych danych (brak badań pozwalających odnieść wyniki jakości życia dla porównania IFN B1a 44 z PBO)</p>
<p>Baker D , Herrod S S , Alvarez-Gonzalez C , Zalewski L , Albor C , Schmierer K . Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion . <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> 2017 ; 4 :e360</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie ocenia kinetykę repopulacji limfocytów po ich zmniejszeniu w wyniku leczenia kladrybiną lub alemtuzumabem (dane z badań CLARITY oraz CARE-MS I)</p>
<p>Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> 2017; 4(4)</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań CLARITY oraz CARE-MS na podstawie danych z EMA, dotycząca analizy wpływu tych leków na populację limfocytów B</p>
<p>Baranzini SE, Madireddy LR, Cromer A, D'Antonio M, Lehr L, Beelke M, Farmer P, Battaglini M, Caillier SJ, Stromillo ML, De Stefano N, Monnet E, Cree BA. Prognostic biomarkers of IFNβ therapy in multiple sclerosis patients. <i>Mult Scler</i> 2015; 21(7):894-904</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza biomarkerów terapii IFN B1a na podstawie badania IMPROVE</p>
<p>Barbero P, Bergui M, Versino E, Ricci A, Zhong JJ, Ferrero B, Clerico M, Pipieri A, Verdun E, Giordano L, Durelli L. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. <i>Mult Scler</i> 2006; 12(1):72-76</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania INCOMIN</p>
<p>Barkhof F, de Jong R, Sfikas N, de Vera A, Francis G, Cohen J. 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. <i>Mult Scler</i> 2014; 20(13):1704-1713</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza typu "exploratory analysis" do badania TRANSFORMS, w której oceniano czy zmniejszenie utraty objętości mózgu obserwowane podczas terapii jest obserwowane konsekwentnie w różnych podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych chorych, oceniali korelację między wyjściową objętością mózgu a innymi parametrami, czy zmiany w objętości korelują ze skutecznością kliniczną oraz</p>

<p>Bar-Or A , Gold R , Kappos L , Arnold D L , Giovannoni G , Selmaj K , O'Gorman J , Stephan M , Dawson K T . Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study . J Neurol 2013 ; 260 :2297 -2305</p>	<p>czy istnieją czynniki predykcyjne dla zmian objętości mózgu</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania DEFINE, w której przeprowadzono ocenę w wybranych podgrupach chorych - żadna z tych podgrup nie była oceniana w ramach wykonanego w niniejszej analizie porównania pośredniego</p>
<p>Brown RA, Narayanan S, Stikov N, Cook S, Cadavid D, Wolansky L, Arnold DL. MTR recovery in brain lesions in the BECOME study of glatiramer acetate vs interferon β-1b. <i>Neurology</i> 2016; 87(9):905-911</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania BECOME</p>
<p>Cadavid D, Cheriyan J, Skurnick J, Lincoln JA, Wolansky LJ, Cook SD. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2009; 80(12):1337-1343</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena występowania nowych, hipointensywnych zmian w tkankach mózgu określanych jako "czarne dziury" w badaniu BECOME; ocena tego typu zmian nie była uwzględniana w przeprowadzonym porównaniu pośrednim</p>
<p>Cadavid D, Kim S, Peng B, Skurnick J, Younes M, Hill J, Wolansky LJ, Cook SD. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2011; 17(9):1113-1121</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa ocena dla badania BECOME, w której oceniano zmiany w obrazie MRI u osób, którym nie udało się uzyskać remisji choroby - taki punkt końcowy nie był uwzględniany w przeprowadzonym porównaniu pośrednim</p>
<p>Calkwood J, Cree B, Crayton H, Kantor D, Steingo B, Barbato L, Hashmonay R, Agashivala N, McCague K, Tenenbaum N, Edwards K. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: Analyses of the EPOC trial. <i>BMC Neurol</i> 2014; 14(1)</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - próba oceniająca przejście chorych z obecnie stosowanych leków (heterogeniczna grupa obejmująca wiele interwencji) na fingolimod, badanie EPOC</p>
<p>Cascione M, Wynn D, Barbato LM, Pestreich L, Schofield L, McCague K. 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. <i>J Med Econ</i> 2013; 16(7):859-865</p>	<p>Nieprawidłowy rodzaj badania - opis metodyki i założeń badania EPOC, oceniającego przejście z dotychczasowych leków na fingolimod (heterogeniczna grupa kontrolna)</p>
<p>Cheriyan J, Kim S, Wolansky LJ, Cook SD, Cadavid D. Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis. <i>Arch Neurol</i> 2012; 69(1):82-88</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena zmian objętości mózgu wśród chorych z badania BECOME - ten punkt końcowy nie był uwzględniany w przeprowadzonym porównaniu pośrednim</p>
<p>Coles A J , Cohen J A , Fox E J , Giovannoni G , Hartung H P , Havrdova E , Schippling S , Selmaj K W , Traboulsee A , Compston D A S , Margolin D H , Thangavelu K , Chiriac M C , Jody D , Xenopoulos P , Hogan R J , Panzara M A , Arnold D L . Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings . <i>Neurology</i> 2017 ; 89 :1117 -1126</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania - 5-letnie wyniki badania CARE-MS II, brak porównania z grupą placebo</p>
<p>Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Bass AD, Wynn DR, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab versus interferon β-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. <i>The Lancet Neurology</i> 2011; 10(4):338-348</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania CAMSS223 - brak wyników w populacji HDA, brak oceny punktów końcowych opisywanych w porównaniu pośrednim (oceniano czas wolny od aktywności choroby oraz utrzymującą się redukcję niesprawności)</p>
<p>Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skoromets A, Stolyarov I, Bass A, Sullivan H, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. <i>Neurology</i> 2012; 78(14):1069-1078</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - 5-letnie wyniki badania CAMMS223, NCT00050780 - w tym okresie chorzy dalej otrzymywali interwencje przydzielone w ramach randomizacji, jednak liczba chorych kontynuujących terapię na tym etapie stanowiła około 50% wyjściowej liczebności</p>
<p>Coyle P K, Reder A T, Freedman M S, Fang J, Dangond F. Early</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezen-</p>

MRI results and odds of attaining 'no evidence of disease activity' status in MS patients treated with interferon beta-1a in the EVIDENCE study. *J Neurol Sci* 2017; 379:151-156

Cree B A C, Arnold D L, Cascione M, Fox E J, Williams I M, Meng X, Schofield L, Tenenbaum N. Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1756286418774338

Dalton CM, Miszkiele KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, Yang M, Hulme A, O'Connor P, Miller DH. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251(4):407-413

Daniels GH, Vladic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, Palmer J, Margolin DH, Hollenstein J. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1):80-89

De Stefano N, Silva D G, Barnett M H. Effect of Fingolimod on Brain Volume Loss in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2017; 31:289-305

Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8:124-130

Doggrell S A. Oral fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis Evaluation of: Kappos L, Radue E-M, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401; and Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:1777-81

Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 1999; 53(4):679-686

Fernández Ó, Giovannoni G, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Potts J, Okwuokenye M, Marantz JL. Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Prior Interferon Users: An Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Clin Ther* 2017; 39(8):1671-1679

Filippi M, Rovaris M, Rocca M A, Sormani M P, Wolinsky J S, Comi G. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001; 57:731-733

Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, Cook S, O'Connor P, Arnason BG, Kappos L, Goodin D, Jeffery D, Hartung HP, Comi G, Wolinsky JS, Bogumil T, Pohl C, Beckmann K, Sandbrink R,

tuje wyniki oceny statusu NEDA w badaniu EVIDENCE, jednak z uwagi na brak badań pozwalających uwzględnić w sieci porównanie IFN B1a 30 z IFN B1a 44 w ocenie NEDA, nie można było wykorzystać w obliczeniach przedstawionych danych (brak badań pozwalających odnieść uzyskane w badaniu wyniki do placebo lub octanu glatirameru, które stanowiły element łączący w analizowanej sieci)

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano fingolimod z jednym z DMD podawanych dożylnie - grupę kontrolną stanowiły różne terapie, traktowane ogółem jako DMD i nie przedstawiono wyników dla porównania fingolimodu z konkretnym lekiem.

Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 3 lub 6 mg/kg mc. iv. w porównaniu do placebo; około 30% chorych miało SPMS

Brak poszukiwanych punktów końcowych - szczegółowa ocena zmian czynności tarczycy u chorych biorących udział w badaniu CAMMS223

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przedstawia wyniki dla fingolimodu w zakresie zmian objętości mózgu, które nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów dla połączonych wyników badań FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS

Brak poszukiwanych punktów końcowych - zmiany objętości mózgu nie były punktem końcowym uwzględnianym w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Nieprawidłowa interwencja - produkt Rebif: IFN B1a podawany w dawce 22 i 44 µg [6 i 12 MIU] 1xtyg. - dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL [44 µg 2xtyg. lub w razie braku tolerancji dawki: 22 µg 2xtyg.]

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc prezentująca połączone wyniki z prób DEFINE oraz CONFIRM, których wyniki zostały uwzględnione w niniejszym raporcie na podstawie osobnych publikacji dla każdego z nich.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena występowania nowych, hipointensywnych zmian w tkankach mózgu określanych jako "czarne dziury"; ocena tego typu zmian nie była uwzględniana w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena występowania nowych, hipointensywnych zmian w tkankach mózgu określanych jako "czarne dziury" w badaniu BECOME; ocena

- Croze E, Brown C, Desimone TM, Arnold DL, Cutter G, Knappertz V. Interferon β -1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology* 2011; 76(14):1222-1228
- Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, Laganke C, Crayton H, Hunter SF, Huffman C, Kim E, Pestreich L, McCague K, Barbatto L. 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. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5):607-619
- Fox EJ, Wynn D, Coles AJ, Palmer J, Margolin DH. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2016; 363:188-194
- Fox RJ, Cree BA, De Seze J, Gold R, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Kaufman M, Montalban X, Weinstock-Guttman B, Anderson B, Natarajan A, Ticho B, Duda P. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82(17):1491-1498
- Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Margolin DH, Lake SL, Kaup SM, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 2016; 87(19):1985-1992
- Gobbi C, Meier DS, Cotton F, Sintzel M, Leppert D, Guttmann CR, Zecca C. Interferon beta 1b following natalizumab discontinuation: one year, randomized, prospective, pilot trial. *BMC Neurol* 2013; 13:101
- Goodin DS, Hartung HP, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Jeffery D, Kappos L, Bogumil T, Knappertz V, Sandbrink R, Beckmann K, White R, Petkau J, Pohl C. Neutralizing antibodies to interferon beta-1b multiple sclerosis: a clinico-radiographic paradox in the BEYOND trial. *Mult Scler* 2012; 18(2):181-195
- Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, Langdon D, Rametta M, Beckmann K, DeSimone TM, Knappertz V. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology* 2012; 78(17):1315-1322
- Hang Y, Hu X, Zhang J, Liu S, Deykin A, Nestorov I. Analysis of peginterferon β -1a exposure and Gd-enhanced lesion or T2 lesion response in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2016; 43 :371 -383
- Hunter SF, Agius M, Miller DM, Cutter G, Barbatto L, McCague K, Meng X, Agashivala N, Chin P, Hollander E. Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis: An analysis from the EPOC (Evaluate Patient Outcomes) trial. *J Neurol Sci* 2016; 365:190-198
- Hutchinson M, Fox R J, Miller D H, Phillips J T, Kita M, tego typu zmian nie była uwzględniana w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
- Nieodpowiedni komparator - próba oceniająca przejście chorych z obecnie stosowanych leków (heterogeniczna grupa obejmująca wiele interwencji) na fingolimod, badanie EPOC
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania CAMMS223, przedstawiająca dokładną analizę poszczególnych elementów skali EDSS
- Nieprawidłowa interwencja - badanie RESTORE - porównanie przerwania natalizumabu po podaniu 1 dawki na okres do 24 tygodni (wprowadzenie placebo lub alternatywnej terapii immunomodulacyjnej) w porównaniu do kontynuacji natalizumabu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowe wyniki dla badania CARE-MSII (planowane oraz post-hoc), prezentujące szczegółowe wyniki dotyczące oceny progresji upośledzenia chorych z SM leczonych alemtuzumabem; punkty końcowe prezentowane w tej publikacji nie były wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego
- Nieodpowiednia populacja - chorzy bez aktywnej postaci RRMS; badanie RCT na małej liczbie chorych (N=19) oceniające chorych na RRMS leczonych NAT przez ≥ 12 mies. wolnych od aktywnej choroby w trakcie terapii NAT, chorych włączono do grup NAT i IFN B1b; NCT01144052
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowe informacje odnośnie obecności neutralizujących przeciwciał w badaniu BEYOND, nie uwzględnianie w porównaniu pośrednim
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania IFNB MS - ocena przeżycia chorych po 21 latach od rejestracyjnego badania RCT porównującego IFN B1b 50 i 250 μ g z placebo u chorych na RRMS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja prezentująca analizę na podstawie danych z badania ADVANCE, w której oceniano związek pomiędzy ekspozycją na pegylowany interferon 1a a częstością występowania zmian T2 w obrazie MRI - oceniane punkty nie były wykorzystywane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
- Nieodpowiedni komparator - próba oceniająca przejście chorych z obecnie stosowanych leków (heterogeniczna grupa obejmująca wiele interwencji) na fingolimod, badanie EPOC
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa anali-

- Havrdova E , O'Gorman J , Zhang R , Novas M , Viglietta V , Dawson K T . Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study . J Neurol 2013 ; 260 :2286 - 2296
- Kappos L , Gold R , Arnold D L , Bar-Or A , Giovannoni G , Selmaj K , Sarda S P , Agarwal S , Zhang A , Sheikh S I , Seidman E , Dawson K T . Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study . Mult Scler 2014 ; 20 :243 -252
- Kappos L , Antel J , Comi G , Montalban X , O'Connor P , Polman CH , Haas T , Korn AA , Karlsson G , Radue EW . Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 355(11):1124-1140
- Kappos L , Cohen J , Collins W , De Vera A , Zhang-Auberson L , Ritter S , Von Rosenstiel P , Francis G . Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. Mult Scler Relat Disord 2014; 3(4):494-504
- Kappos L , De Stefano N , Freedman MS , Cree BACC , Radue E-W , Sprenger T , Sormani MP , Smith T , Häring DA , Piani Meier D , Tomic D . Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2016; 22(10):1297-1305
- Kappos L , O'Connor PW , Polman CH , Vermersch P , Wiendl H , Pace A , Zhang A , Hotermans C . Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. J Neurol 2013; 260(5):1388-1395
- Kaufman M , Cree BA , De Seze J , Fox RJ , Gold R , Hartung HP , Jeffery D , Kappos L , Montalban X , Weinstock-Guttman B , Ticho B , Duda P , Pace A , Campagnolo D . Radiologic MS disease activity during natalizumab treatment interruption: findings from RESTORE. J Neurol 2015; 262(2):326-336
- Koch-Henriksen N , Sorensen PS , Christensen T , Frederiksen J , Ravnborg M , Jensen K , Heltberg A , Kristensen O , Stenager E , Petersen T , Hansen T . A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 2006; 66(7):1056-1060
- 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. Ann Neurol 1999; 46(2):197-206
- 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. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67(4):451-456
- Lublin F D , Cofield S S , Cutter G R , Gustafson T , Krieger S , Narayana P A , Nelson F , Salter A R , Wolinsky J S . Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years . Mult Scler Relat Disord 2017 ; 18 :95 -102
- za do badania CONFIRM w której przeprowadzono ocenę w wybranych podgrupach chorych - żadna z tych podgrup nie była oceniana w ramach wykonanego w niniejszej analizie porównania pośredniego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - połączona analiza danych z badań DEFINE oraz CONFIR przedstawiająca dodatkowe punkty końcowe oceny jakości życia, które nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
- Nieprawidłowa interwencja - FIN podawany w dawce 1,25 i 5,0 mg po. raz dziennie - dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL [0,5 mg po. raz dziennie]
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc z badań FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS; długoterminowa ocena bezpieczeństwa z etapów z randomizacją i ich faz wydłużonych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja miała na celu ocenę użyteczności skali NEDA poszerzonej o ocenę zmian objętości mózgu, na podstawie połączonych wyników z badań FREEDOMS oraz FREEDOMS II
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania AFFIRM, ocena czasu uzyskania efektu klinicznego w zależności od wyjściowego stopnia nasilenia choroby
- Nieprawidłowa interwencja - dodatkowa analiza do badania RESTORE - porównanie przerwania natalizumabu po podaniu 1 dawki na okres do 24 tygodni (wprowadzenie placebo lub alternatywnej terapii immunomodulacyjnej) w porównaniu do kontynuacji natalizumabu
- Nieprawidłowy komparator - porównanie IFN B1b 250 µg sc. [8 MIU] EOD vs IFN B1a 22 µg sc. 1xtyg. [dawkowanie niezgodne z ChPL]
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania PRISMS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowe wyniki dla badania PRISMS - punkty końcowe analizowane za pomocą AUC zamiast standardowych metod
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki dłuższego okresu obserwacji badania CombiRx, w której chorzy otrzymywali leczenia do 7 lat łącznie. Z uwagi jednak na różny okres obserwacji dla chorych uczestniczących w tej fazie, w analizie porównania pośredniego uwzględniono jedynie wyniki z trzyletniej, podstawowej fazy tego badania,

Miller A E , O'Connor P , Wolinsky J S , Confavreux C , Kappos L , Olsson T P , Truffinet P , Wang L , D'Castro L , Comi G , Freedman M S . Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis . *Mult Scler* 2012 ; 18 :1625 -1632

Miller D H , Fox R J , Phillips J T , Hutchinson M , Havrdova E , Kita M , Wheeler-Kingshott C A M , Tozer D J , MacManus D G , Yousry T A , Goodsell M , Yang M , Zhang R , Viglietta V , Dawson K T . Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study . *Neurology* 2015 ; 84 :1145 -1152

Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkiel KA, O'Connor PW. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348(1):15-23

Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, Fisher E, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Kappos L, Hutchinson M, Havrdova E, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Rudick R, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68(17):1390-1401

Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, You X, Foulds P, Rudick RA. 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. *Mult Scler* 2011; 17(6):734-742

Montalban X, Comi G, O'Connor P, Gold S, de Vera A, Eckert B, Kappos L. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Mult Scler* 2011; 17(11):1341-1350

Newsome S D , Kieseier B C , Arnold D L , Shang S , Liu S , Hung S , Sabatella G . Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis . *J Neurol* 2016 ; 263 :1778 -1787

Newsome S D , Kieseier B C , Liu S , You X , Kinter E , Hung S , Sperling B . Peginterferon beta-1a reduces disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE . *Ther Adv Neurol Disord* 2017 ; 10 :41 -50

Newsome SD, Guo S, Altincatal A, Proskorovsky I, Kinter E, Phillips G, You X, Sabatella G. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(4):350-357

Novakovic A M , Thorsted A , Schindler E , Jonsson S , Munafo A , Karlsson M O . Pharmacometric Analysis of the Relationship Between Absolute Lymphocyte Count and Expanded Disability Status Scale and Relapse Rate, Efficacy End Points, in Multiple Sclerosis Trials. *J Clin Pharmacol* 2018

O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA.

w której wszyscy chorzy otrzymali trzy lata leczenia; ponadto, trzyletni okres obserwacji był bardziej zbliżony do okresów obserwacji prezentowanych w pozostałych badaniach uwzględnianych w sieci porównania pośredniego.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TEMSO w której przeprowadzono ocenę w wybranych podgrupach chorych - żadna z tych podgrup nie była oceniana w ramach wykonanego w niniejszej analizie porównania pośredniego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania CONFIRM w której analizowano szczegółowo punkty końcowe MRI, które nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 3 lub 6 mg/kg mc. iv. w porównaniu do placebo; około 30% chorych miało SPMS; badanie Miller 2003

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania AFFIRM, NCT00027300

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy HRQoL (skala Sickness Impact Profile, SIP i EDSS) z badania MSCRG

Nieprawidłowa interwencja - FIN podawany w dawce 1,25 i 5,0 mg po. raz dziennie - dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL [0,5 mg po. raz dziennie] - analiza post-hoc, ocena HRQoL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ADVANCE w której przeprowadzono ocenę w wybranych podgrupach chorych - żadna z tych podgrup nie była oceniana w ramach wykonanego w niniejszej analizie porównania pośredniego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ADVANCE w dalszym okresie obserwacji badania (2 lata), w którym grupa kontrolna nie była już obecna

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie ocena jakości życia w badaniu ADVANCE, dane te nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena związku pomiędzy liczbą leukocytów a wynikiem EDSS - model farmakodynamiczny oparty na wynikach z badań CLARITY/CLARITY EXTENSION.

Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 1,0 lub 3,0 mg/kg mc. iv. w porów-

Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. <i>Neurology</i> 2004; 62(11):2038-2043	naniu do placebo; około 10% chorych miało SPMS
Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE Trial. <i>Neurology</i> 2002; 59(10):1496-1506	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wcześniejsze wyniki badania EVIDENCE - jego pełne wyniki opublikowano w publikacji Schwid 2007, uwzględnionej w niniejszej analizie
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. <i>Mult Scler</i> 2001; 7(4):243-248	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania PRISMS; szczegółowa ocena depresji
Patti F, L'Episcopo MR, Cataldi ML, Reggio A. Natural interferon-beta treatment of relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis patients. A two-year study. <i>Acta Neurol Scand</i> 1999; 100(5):283-289	Nieprawidłowa interwencja - nIFN B1b 6 MIU im. 3xtyg. (produkt firmy AresSerono) nie stanowiący komparatora w żadnym z badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim; 40% włączonych chorych miało postać SPMS
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. <i>Neurology</i> 1993; 43(4):662-667	Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania IFNB MS
Polman C, Barkhof F, Kappos L, Pozzilli C, Sandbrink R, Dahlke F, Jakobs P, Lorenz A. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. <i>Mult Scler</i> 2003; 9(4):342-348	Nieprawidłowy komparator - doustny IFN B1a 0,06, 0,6 lub 6 MIU EOD (vs placebo) - taki rodzaj interferonu nie stanowił komparatora w żadnym z badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim
Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Mueller-Lenke N, Agoropoulou C, Holdbrook F, de Vera A, Zhang-Auberson L, Francis G, Burtin P, Kappos L. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. <i>Arch Neurol</i> 2012; 69(10):1259-1269	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania FREEDOMS, NCT00289978
Rieckmann P, Heidenreich F, Sailer M, Zettl UK, Zessack N, Hartung H-P, Gold R. Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: Results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> 2012; 5(1):3-12	Nieprawidłowa populacja - 56,7% włączonych chorych miało postać SPMS (n=17), mała liczebnie grupa chorych z RRMS (n=13), brak oddzielnych wyników dla chorych z RRMS; porównanie IFN B1a 44 µg sc. 3xtyg. z brakiem leczenia
Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. <i>Ann Neurol</i> 2007; 62(4):335-346	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy HRQoL (skala SF-36 i jej składowe PCS i MCS) z badania AF-FIRM
Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, Farkkila M, Hurwitz B, Lapierre Y, Chang P, Francis GS. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. <i>J Neurol</i> 2005; 252(1):8-13	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wcześniejsze wyniki badania EVIDENCE - jego pełne wyniki opublikowano w publikacji Schwid 2007, uwzględnionej w niniejszej analizie
Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, Cook S, Filippi M, Hartung HP, Comi G, Jeffery DR, Kappos L, Goodin DS, Arnason B. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. <i>J Neurol</i> 2016; 263(7):1418-1426	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dokładana analiza zdarzeń niepożądanych w postaci depresji u chorych z badania BEYOND - dokładnych danych odnośnie takiego zdarzenia nie uwzględniano w porównaniu pośrednim, natomiast informacje o częstotliwości występowania depresji, uwzględnione w obliczeniach, przedstawiono w głównej publikacji do próby BEYOND, która była uwzględniana w niniejszej analizie.
Seddighzadeh A, Hung S, Selmaj K, Cui Y, Liu S, Sperling B,	Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie ATTAIN - faza wydfu-

- Calabresi PA. Single-use autoinjector for peginterferon- β 1a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: safety, tolerability and patient evaluation data from the Phase IIIb ATTAIN study. *Expert opinion on drug delivery* 2014; 11(11):1713-1720
- Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA, Willmer-Hulme AJ, Koller M. A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology* 1999; 52(5):1072-1074
- Siger-Zajdel M, Lewańska M, Zaleski K, Członkowska A, Kwieciński H, Losy J, Podemski R, Stelmasiak Z, Selmaj K. Open trial of the effectiveness of interferon beta 1a (Avonex) in the treatment of multiple sclerosis in Poland: MRI results. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2003; 37(6):1185-1197
- Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Alam JJ, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Lajaunie M, Martens-Davidson AL, Meyer M, Sheeder J, Choi K, Scherzinger AL, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Whitham RH, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43(1):79-87
- Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Sheeder J, Miller D, McCabe K, Serra A, Campion MK, Fischer JS, Goodkin DE, Simonian N, Lajaunie M, Wende K, Martens-Davidson A, Kinkel RP, Munschauer FE. 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
- Traboulsee A, Al-Sabbagh A, Bennett R, Chang P, Li DK. Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) study. *BMC Neurol* 2008; 8:11
- Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, Hughes RA, Palace J, Sharrack B, Swingler R, Young C, Moseley IF, MacManus DG, Donoghue S, Miller DH. The effect of anti- α 4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999; 53(3):466-472
- Wagner S, Adams H, Sobel DF, Slivka LS, Sipe JC, Romine JS, Koziol JA. New hypointense lesions on MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur Neurol* 2000; 43(4):194-200
- White J T, Newsome S D, Kieseier B C, Bermel R A, Cui Y, Seddighzadeh A, Hung S, Crossman M, Subramanyam M. Incidence, characterization, and clinical impact analysis of peginterferon beta1a immunogenicity in patients with multiple sclerosis in the ADVANCE trial. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9 :239 -249
- Wolinsky J S, Narayana P A, Nelson F, Datta S, O'Connor P, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson T P, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman M S. Magnetic resonance
- żona do badania ADVANCE; ocena dwóch rodzajów ampułkostrzykawek (manual pre-filled syringe i single-use autoinjector) do samodzielnego podania zawierających pegIFN B1a 125 μ g lub placebo
- Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 0,03, 0,1, 0,3, 1,0 lub 3,0 mg/kg mc. iv. w porównaniu do placebo; 29% chorych miało SPMS;
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono zmiany w obrazie MRI w trakcie leczenia IFN B1a 30 μ g im. [6 MIU] 1xtydz. (OW), nie przeprowadzono porównania z innym komparatorem lub placebo
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania MSCRG
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania MSCRG
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EVIDENCE, w której oceniano zmiany T2 w obrazie MRI - ten punkt końcowy nie był uwzględniany w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
- Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 3,0 mg/kg mc. iv. w porównaniu do placebo; 26% chorych miało SPMS
- Nieprawidłowa interwencja - kladrybina w dawce 0,07 mg/kg/dzień sc. przez 5 kolejnych dni [dawkowanie niezalecane w ChPL]
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ADVANCE, w której oceniano immunogenność pegylowanego interferonu beta-1a - ocena ta nie była uwzględniona w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
- Brak poszukiwanych punktów końcowych -w publikacji przedstawiono ocenę punktów końcowych związanych z obrazowaniem MRI, głównie zmiany objętości obserwowanych

imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide .
Mult Scler 2013 ; 19 :1310 -1319

Zecca C, Riccitelli GC, Calabrese P, Pravata E, Candrian U, Guttmann CRG, Gobbi C. Treatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de - escalating from natalizumab to interferon beta. BMC Neurol 2014; 14(1)

Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, Bedell L, Paty DW. 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

Zivadinov R , Dwyer M G , Ramasamy D P , Davis M D , Steiner J R , Khan O . The Effect of Three Times a Week Glatiramer Acetate on Cerebral T1 Hypointense Lesions in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis . J Neuroimaging 2015 ; 25 :989 -995

zmian w obrazie MRI - ocena ta nie była uwzględniana w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Nieodpowiednia populacja - chorzy bez aktywnej postaci RRMS; badanie RCT na małej liczbie chorych (N=19) oceniające chorych na RRMS leczonych NAT przez ≥12 mies. wolnych od aktywnej choroby w trakcie terapii NAT, chorych włączono do grup NAT i IFN B1b; wstępna ocena satysfakcji z leczenia; NCT01144052

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania IFNB MS

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania GALA w której analizowano szczegółowo punkty końcowe MRI, które nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

16.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Gold 2011** Gold R. Oral therapies for multiple sclerosis: a review of agents in phase III development or recently approved. *CNS Drugs*. 2011;25(1):37-52. doi:10.2165/11539820-000000000-00000.
- Muir 2011** Muir VJ, Plosker GL. Cladribine tablets: in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25(3):239-249. doi:10.2165/11204740-000000000-00000.
- Pakpoor 2015** Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6):e158. doi:10.1212/NXI.0000000000000158.
- Siddiqui 2017** Siddiqui M K, Khurana I S, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong S L. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2017:1-11
- Zintzaras 2012** Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2012;34(4):857-869.e9. doi:10.1016/j.clinthera.2012.02.018.

16.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Bagnato F, Pirko I. Novel agents and emerging treatment strategies in multiple sclerosis. What role for Cladribine?. *Clin Med Insights Ther* 2011; 3:425-439
- Comi G, Hartung HP, Kurukulasuriya NC, Greenberg SJ, Scaramozza M. Cladribine tablets for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(1):123-136
- Deleu D, Mesraoua B, Canibano B, Melikyan G, Al Hail H, El-Sheikh L, Ali M, Al Hussein H, Ibrahim F, Hanssens Y. Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis in the Middle Eastern and North African (MENA) region: an overview. *Curr Med Res Opin* 2018:
- Fahrbach K, Huelin R, Martin AL, Kim E, Dastani HB, Rao S, Malhotra M. Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: A systematic literature review and regression analysis. *BMC Neurol* 2013; 13
- Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9:23-30
- Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017; 14:874-887
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – opis nowych opcji terapeutycznych w MS, rola kladrybiny
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – opis kladrybiny w terapii RRMS
- Przeгляд dowodów naukowych i opracowanie rekomendacji i wytycznych postępowania dotyczących rozpoczynania, zmiany i zatrzymania terapii modyfikujących przebieg choroby w SM, zespole CIS, RRMS i postępujących formach MS na podstawie opublikowanych przeglądów systematycznych Cochrane i artykułów naukowych; raport podkomitetu Amerykańskiej Akademii Neurologii ds. Opracowywania, rozpowszechniania i wdrażania wytycznych
- Przeгляд systematyczny oceniający związek pomiędzy nawrotem choroby i zmianami w leżkach T2 a progresją niepełnosprawności; brak oddzielnych wyników i wniosków dla kladrybiny
- Przeгляд systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność różnych DMD (teryflunomid, interferon beta, natalizumab, octan glatirameru, alemtuzumab, fingolimod, fumaran dimetylu) u chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opis mechanizmu działania kladrybiny, farmakokinetyki, farmakodynamiki i opis skuteczności i bezpieczeństwa

Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler* 2012; 18(7):932-946

Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, Mprotsis T, Grigoriadis N, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38(6):433-439

Holmoy T, Torkildsen O, Myhr K M. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18:1627-1635

Holmøy T, Torkildsen I, Myhr KM. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017:1-9

Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, Adlard N. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017; 7:e013430

Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, Adlard N. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017; 7(3)

Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, Siddiqui MK, Taneja A, Deniz B. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(4):613-627

Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* 2017; 31(7):585-602

Kim W, Zandona M E, Kim S H, Kim H J. Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Clin Neurol* 2015; 11:9-19

Rae-Grant A, Day G S, Marrie R A, Rabinstein A, Cree B A C, Gronseth G S, Haboubi M, Halper J, Hosey J P, Jones D E, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius T S D, Merrillat S A, Pringsheim T. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90:78

Sipe JC. Cladribine tablets: a potential new short-course annual treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(3):365-375

Przeegląd systematyczny oceniający wpływ DMD (interferon beta, natalizumab, octan glatirameru, mitoksantron) na "niezaspokojone potrzeby" (*unmet needs*) chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny

Przeegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność i bezpieczeństwo różnych DMD (interferon beta, teryflunomid, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, mitoksantron) u chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opis mechanizmu działania kladrybiny, farmakokinetyki, farmakodynamiki i opis skuteczności i bezpieczeństwa

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – aktualizacja dostępnych informacji o kladrybinie stosowanej w RRMS

Przeegląd systematyczny z metaanalizą oceniający leki modyfikujące przebieg choroby w populacji chorych z RRMS o dużej aktywności choroby lub z szybko postępującą ciężką postacią; brak danych dla kladrybiny

Przeegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu vs fumaranu dimetylu u chorych na RRMS o wysokiej aktywności (*highly active*) i szybko postępującą (*rapidly evolving*); nie włączono kladrybiny

Przeegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu i innych DMD (interferon beta, octan glatirameru, fingolimod, natalizumab, teryflunomid) u chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny

Przeegląd systematyczny oceniający wpływ DMD (natalizumab, fingolimod, dimetyloformamid, alemtuzumab, daklizumab, okrelizumab) na HRQoL u chorych na MS; nie włączono kladrybiny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opis doustnych leków zarejestrowanych w terapii MS: fingolimodu, teryflunomidu, fumaranu dimetylu oraz leków ocenianych w badaniach II fazy: kladrybiny i laquinimodu

Przeegląd systematyczny doustnych terapii modyfikujących przebieg choroby zatwierdzonych przez agencje regulacyjne i stosowanych w SM w regionie Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej (MENA); przegląd istotnych cech profilu działania, skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji zatwierdzonych doustnych leków w RRMS (fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu i kladrybina) oraz opis strategii terapeutycznych i wytycznych

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – opis doustnej kladrybiny

stosowanej w RRMS

Thone J, Ellrichmann G. Oral available agents in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: an overview of merits and culprits. *Drug Healthc Patient Saf* 2013; 5:37-47

Torkildsen O, Myhr KM, Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol* 2016; 23 Suppl 1:18-27

Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (9):CD011381

Brak znamion przeglądu systematycznego - opis doustnych leków stosowanych w terapii RRMS; opis skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników badań klinicznych

Przegląd systematyczny opisujący dostępne DMD (interferon beta, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, natalizumab, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab) w terapii chorych na MS; nie włączono kladrybiny

Przegląd systematyczny z metaanalizą (Cochrane) oceniający stosowanie immunomodulatorów i immunosupresantów (alemtuzumab, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, fumaran dimetylu, immunoglobuliny, octan glatirameru, daklizumab, teryflunomid, azatiopryna, interferon beta, okrelizumab, laquinimod) u chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny

16.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 4 czerwca 2018 r.

Tabela 173. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"multiple sclerosis"[all]	74311
2	cladribine[all]	1851
3	#1 AND #2	221
4	"interferon beta"[mh]	8706
5	fingolimod[all]	2412
6	natalizumab[all]	2174
7	alemtuzumab[all]	2668
8	peginterferon beta-1a[all]	57
9	teriflunomide[all]	356
10	glatiramer acetate[all]	1850
11	dimethyl fumarate[all]	983
12	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	17100
13	#1 AND #12	7413
14	randomized controlled trial[pt]	461599
15	random allocation[mh]	94490
16	random*[tiab]	978534
17	controlled[tiab]	665950
18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)	1526971
19	#13 AND #18	1094
20	#3 OR #19	1300

Tabela 174. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	101073
2	'cladribine'/exp AND [embase]/lim	5913
3	#1 AND #2	882
4	'beta interferon'/de AND [embase]/lim	21288
5	'fingolimod'/exp AND [embase]/lim	7514
6	'natalizumab'/exp AND [embase]/lim	8576
7	'alemtuzumab'/exp AND [embase]/lim	13905
8	'peginterferon beta1a'/exp AND [embase]/lim	326
9	'teriflunomide'/exp AND [embase]/lim	2025
10	'glatiramer acetate'/exp AND [embase]/lim	7389
11	'dimethyl fumarate'/exp AND [embase]/lim	2623
12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	51171
13	#1 AND #12	17139
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	397474
15	randomization:de AND [embase]/lim	50163
16	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1096234
17	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	711237
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	1552614
19	#13 AND #18	2247
20	#3 OR #19	3050

Tabela 175. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "multiple sclerosis"] in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	2988
2	cladribine in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	286
3	#1 and #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	41

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
4	[mh interferon-beta] in Trials	612
5	fingolimod in Trials	449
6	natalizumab in Trials	340
7	alemtuzumab in Trials	491
8	peginterferon beta-1a in Trials	89
9	teriflunomide in Trials	182
10	glatiramer acetate in Trials	496
11	dimethyl fumarate in Trials	294
12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 in Trials	2479
13	#1 and #12 in Trials	715
14	#3 or #13	755

16.8 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 176. Charakterystyka (critical appraisal) badania CLARITY.

Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	155 (32 krajów, w tym Polska)	Sponsor	Merck Serono
Okres obserwacji	96 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że w celu wykazania klinicznie istotnej względnej 25% redukcji częstości rzutów w grupach CLA w stosunku do grupy PBO za pomocą dwustronnego testu t z 90% mocą, do badania należy włączyć 1290 pacjentów (około 430 w każdej z 3 grup).		
Analiza statystyczna	Hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) skuteczności monoterapii CLA nad terapią PBO w zapobieganiu niepełnosprawności chorych na RRMS.		
	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik rzutów (z ang. <i>relapse rate</i>) w okresie 96 tygodni, def. jako zwiększenie wyniku o ≥ 2 pkt w skali EDSS w zakresie ≥ 1 z 8 układów funkcjonalnych lub zwiększenie wyniku o 1 pkt w zakresie ≥ 2 układów funkcjonalnych (z wyłączeniem zmian funkcji poznawczych lub czynności pęcherza lub jelit); zmiana trwająca ≥ 24 h bez jednoczesnego występowania gorączki, poprzedzona ≥ 30 dniami klinicznej stabilności lub poprawy; wskaźnik przeliczony na rok – ARR <p>Drugorzędowe i dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów bez rzutów przez okres 96 tygodni Czas do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS, def. jako wzrost o 1 pkt lub o 1,5 pkt jeśli wynik na początku badania wynosił 0 Czas do pierwszego rzutu Odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej (z ang. <i>rescue therapy</i>) Średnia liczba zmian T1 Gd+, średnia liczba aktywnych zmian T2, średnia liczba zmian CU na pacjenta na skan w okresie 96 tyg.; pokrywające się nowe zmiany w dwóch modalnościach obrazowania (T1 i T2-zależnym) nie były liczone podwójnie NEDA (z ang. <i>no evidence of disease activity</i>) – brak rzutów i 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS oraz brak nowych zmian T1 Gd+ i aktywnych zmian w obrazie T2-zależnym PBVC/y – roczna procentowa zmiana objętości mózgu Ocena bezpieczeństwa - TRAEs 		
Punkty końcowe			
Interwencja i komparatory			
CLA 3,5 mg/kg mc. po. skumulowanej w okresie 2 lat dawki:			
<ul style="list-style-type: none"> 4 cykle CLA, 2 cykle CLA (w 1 i 5 tygodniu) i 2 cykle PBO (w 9 i 13 tygodniu; dopasowanie do ramienia CLA 5,25 mg) w czasie pierwszych 48 i 2 cykle CLA w kolejnych 48 tygodniach (w 48 i 52 tyg.) cykl leczenia trwa 4-5 następujących po sobie dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (1 lub 2 ta- 			

CLARITY (publikacje *Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Cook 2011, Comi 2013, De Stefano 2018, Giovannoni 2018; NCT00213135*)

bletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała

- łącznie 8-20 dni aktywnego leczenia w pierwszych 48 tygodniach i 8-10 dni w okresie kolejnych 48 tyg.

CLA 5,25 mg/kg mc. po.

- nie opisywana w niniejszym raporcie (nieodpowiednia dawka)

PBO:

- 6 cykli placebo (dopasowane do 6 cykli CLA 5,25 mg)

Dodatkowe leczenie:

- terapia ratunkowa (z ang. *rescue therapy*): INF β -1a sc. w dawce 44 μ g, 3 x w tygodniu, po 24 tygodniu w razie wystąpienia > 1 rzutu lub trwałej, potwierdzonej progresji EDSS
- GKS iv. w przypadku wystąpienia rzutu, zgodnie z zaleceniami lekarza

Modyfikacja lub zakończenie leczenia z powodu AEs

- Lekarz mógł zalecić czasowe przerwanie leczenia w przypadku: (dane z suplementu publikacji *Giovannoni 2010*)
 - wystąpienia AEs 3 stopnia, aż do uzyskania poprawy (stopień 1 lub 0)
- Zakończenie leczenia: (dane z suplementu publikacji *Giovannoni 2010*)
 - wystąpienie trzeci raz tego samego AE 3 stopnia lub AE 3 stopnia utrzymujące się mimo 4 tyg. wstrzymania leczenia lub wystąpienie toksyczności 4 stopnia (z wyjątkiem limfopenii)
 - toksyczność hematologiczna 4 stopnia: stężenie hemoglobiny < 4,0 mmol/l (65 g/l); liczba białych krwinek < $1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi < $25 \times 10^9/l$; liczba limfocytów < $0,2 \times 10^9/l$
- Zakończenie badania: (dane z publikacji *Cook 2011*)
 - rozpoczęcie leczenia innym ocenianym lekiem, niestosowanie się do schematu leczenia i zaleceń (*non-compliance*), poważne naruszenie protokołu
 - lekarz mógł zdecydować o wycofaniu z badania w dowolnym momencie, kierując się najlepszym interesem pacjenta
 - ciąża (sugerowana kontynuacja obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa)

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowane RRMS wg kryteriów McDonald'a z 2001 • Zmiany chorobowe widoczne w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas'a • ≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania • $\leq 5,5$ pkt w EDSS • ≥ 3 mies. okresu wypłukiwania (<i>washout</i>) przed rozpoczęciem badania w przypadku stosowania DMD dla SM <p><i>Kryteria włączenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez kobiety (z wyjątkiem kobiet w wieku pomenopauzalnym lub chirurgicznie wysterylizowanych) • Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez mężczyzn w celu uniknięcia zapłodnienia partnerek
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Niepowodzenie ≥ 2 DMD z powodu braku skuteczności • Terapia immunosupresyjna w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania • Terapia oparta na cytokinach, immunoglobulinach iv, plazmafereza w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania • Liczba płytek krwi lub neutrofilii poniżej DGN oraz liczba leukocytów równa połowie DGN w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania • zaburzenia, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, w tym choroba ogólnou-

CLARITY (publikacje *Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Cook 2011, Comi 2013, De Stefano 2018, Giovannoni 2018; NCT00213135*)

strojowa, zakażenie HIV lub HTLV

- Rzut choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania

Kryteria wykluczenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011:

- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią
- Nowotwór złośliwy w wywiadzie
- Utrzymująca się niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub trombocytopenia po stosowaniu terapii immunosupresyjnej w wywiadzie
- Nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych 28 dni przed włączeniem do badania
- Choroba immunologiczna, która mogła mieć wpływ na profil bezpieczeństwa i skuteczności CLA
- Zaburzone funkcje immunologiczne
- Infekcja w czasie skryningu

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Wcześniejsza terapia DMD, n (%)	Średni czas trwania choroby od pierwszego wystąpienia (SD) (zakres) [lata]
CLA 3,5 mg/kg	433	37,9 (10,3) (18-65)	135 (31,2%)	68,1 (14,6)	113 (26,1%)	7,9 (7,2) (0,3-42,3)
PBO	437	38,7 (9,9) (18-64)	149 (34,1%)	70,3 (15,4)	142 (32,5%)	8,9 (7,4) (0,4-39,5)

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne grup były dobrze zbalansowane, z wyjątkiem średniego czasu trwania choroby, który był krótszy w grupie CLA 3,5 mg/kg od dwóch pozostałych grup, $p=0,005$

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania (96 tyg.)
3,5 mg/kg	433	433	433	430	398 (91,9%)
5,25 mg/kg	456	456	456	454	406 (89,0%)
PBO	437	437	437	435	380 (87,0%)
łącznie	1326	1326	1326	1319	1184 (89,29%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, CLA 3,5 mg/kg mc., N=433 vs PBO, N=437

dane z *Giovannoni 2010*, wyniki dla 96 tyg. obserwacji (chyba, że zaznaczono inaczej)

- ARR (95% CI): 0,14 (0,12; 0,17) vs 0,33 (0,29; 0,38)
- Względna procentowa redukcja ARR: 57,6%, $p<0,001$
- Odsetek pacjentów bez rzutów, n (%): 345 (79,7%) vs 266 (60,9%), OR=2,53 (95% CI: 1,87; 3,43), $p<0,001$
- Liczba rzutów w ciągu 96 tyg.: liczba pacjentów (%), $p<0,001$:
 - 0: 345 (79,7%) vs 266 (60,9%)
 - 1: 69 (15,9%) vs 109 (24,9%)
 - 2: 13 (3,0%) vs 44 (10,1%)
 - 3: 5 (1,2%) vs 15 (3,4%)
 - ≥ 4 : 1 (0,2%) vs 3 (0,7%)
- Pacjenci wymagający terapii ratunkowej (*rescue therapy*) (%): 11 (2,5%) vs 27 (6,2%), OR=0,40 (95% CI: 0,19; 0,81),

CLARITY (publikacje *Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Cook 2011, Comi 2013, De Stefano 2018, Giovannoni 2018; NCT00213135*)

- p=0,01
- Czas do pierwszego rzutu, 15百分yl [mies.]: 13,4 vs 4,6, HR=0,44 (95% CI: 0,34; 0,58), p<0,001
 - Czas do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS, 10百分yl [mies.]: 13,6 vs 10,8, HR=0,67 (95% CI: 0,48; 0,93), p=0,02
 - Pacjenci bez 3-miesięcznej potwierdzonej progresji EDSS, n (%): 371 (85,7%) vs 347 (79,4%), OR=1,55 (95% CI: 1,09; 2,22), p=0,02
 - Średnia liczba (SD) T1 Gd+ na pacjenta na skan; względna procentowa redukcja: 0,12 (1,04^b) vs 0,91 (1,05^b); 85,7%, p<0,001
mediana (zakres)^b: 0 (0-2) vs 0 (0-16)
MD (95% CI)^b: -0,78 (-0,92; -0,65)
 - Średnia liczba (SD) aktywnych zmian T2 na pacjenta na skan; względna procentowa redukcja: 0,38 (1,46^b) vs 1,43 (1,25^b); 73,4%, p<0,001
mediana (zakres)^b: 0 (0-4) vs 1 (0-18)
MD (95% CI)^b: -1,05 (-1,22; -0,87)
 - Średnia liczba (SD) CU; względna procentowa redukcja: 0,43 (1,66^b) vs 1,72 (1,67^b); 74,4%, p<0,001
mediana (zakres)^b: 0 (0-4) vs 1 (0-20)
MD (95% CI)^b: -1,28 (-1,49; -1,08)
 - Średnia liczba (SD) zmian hipointensywnych w obrazowaniu T1^b, względna procentowa redukcja: 6,73 (2,50) vs 6,93 (2,51); 2,9%, p<0,001
mediana (zakres): 4 (0-41) vs 4 (0-32)
MD (95% CI)^b: -0,20 (-0,51; -0,12)
 - Średnia zmiana (SD) objętości zmian w obrazowaniu T2^b w 96 tygodniu względem początku leczenia [ml]; względna procentowa redukcja: -2,248 (7,01) vs -1,813 (7,02); 24,0%, p<0,001
mediana (zakres): -0,583 (-56,169-15,693) vs -0,227 (-56,790-26,585)
MD (95% CI): -0,435 (-1,322; 0,453)
 - NEDA^a (brak rzutów i 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS oraz brak nowych zmian T1 Gd+ i aktywnych zmian w obrazie T2-zależnym) w okresie 96 tyg. (z ang. *no evidence of disease activity*), odsetek pacjentów: 44% vs 16%, OR=4,28 (95% CI: 3,05; 6,02), p<0,0001
 - NEDA^a w okresie 96 tyg. w populacji HDA: 46 z 99 (46,5%) vs 11 z 105 (10,5%)
- wysoka aktywność choroby
 - Istotna statystycznie (p<0,001) redukcja średniej liczby zmian T1 Gd+, aktywnych zmian w pojedynczym obrazie T2-zależnym oraz zmian CU bez względu na stopień zaawansowania choroby na początku badania^b
 - Średnia (SD) PBVC/y^c (6-24 miesiąc): -0,56% (0,68), N=336 vs -0,70% (0,79%), N=338, p=0,010

Bezpieczeństwo, CLA 3,5 mg/kg, N=430 vs PBO, N=435, dane z *Giovannoni 2010*

- AEs ogółem, n (%): 347 (80,7%) vs 319 (73,3%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia, % pacjentów: 3,5% vs 2,1%
 - Limfocytopenia i leukopenia: 0,9% vs 0,0%
 - Podobna częstość innych AEs prowadzących do przerwania leczenia we wszystkich grupach
- Najczęściej występujące AEs, n (%):
 - Ból głowy: 104 (24,2%) vs 75 (17,2%)
 - Limfocytopenia: 93 (21,6%) vs 8 (1,8%)
 - Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 62 (14,4%) vs 56 (12,9%)
 - Zakażenia górnych dróg oddechowych: 54 (12,6%) vs 42 (9,7%)
 - Nudności: 43 (10,0%) vs 39 (9,0%)
- Zakażenia i zarażenia, odsetek pacjentów: 47,7% vs 42,5%:
w tym łagodny lub umiarkowany stopień ciężkości, odsetek zdarzeń: 99,6% vs 99,0%
 - Półpasiec: 8 (1,85%) vs 0 (0,00%):
charakter dermatomalny, żaden nie był rozsiany

CLARITY (publikacje *Giovannoni 2010*, *Giovannoni 2011*, *Cook 2011*, *Comi 2013*, *De Stefano 2018*, *Giovannoni 2018*; NCT00213135)

- Pierwotne zarażenie ospą wietrzną: 1 (0,29%) vs 1 (0,23%):
wszystkie wyleczono bez powikłań
- Stosunek AEs łagodnego do umiarkowanego stopnia ciężkości i ciężkiego stopnia, liczba zdarzeń:
 - Ból głowy: 258:6 vs 186:3
 - Limfocytopenia: 118:5 vs 11:0
 - Zapalenie błony śluzowej i gardła: 107:0 vs 95:0
 - Zakażenie górnych dróg oddechowych: 118:0 vs 80:0
 - Nudności: 73:1 vs 48:1
- SAEs, n (%): 36 (8,4%) vs 28 (6,4%)
 - Zakażenia i zarażenia: 10 (2,3%) vs 7 (1,6%)
 - Półpasiec: 1 (0,29%) vs 0 (0,00%)
 - Nowotwory (łagodne, złośliwe, nieokreślone): 6 (1,4%) vs 0 (0,00%):
w grupie CLA 3,5 trzy przypadki: czerniak, nowotwory trzustki i jajnika;
w obu grupach CLA łącznie 5 łagodnych mięśniaków macicy gładkokomórkowych
 - Zgon: 2 (0,5%) vs 2 (0,5%)
 - Ostry zawał mięśnia sercowego, przerzutowy rak trzustki vs samobójstwo, udar krwotoczny
 - Ciężka neutropenia: 1 (0,23%) vs 0 (0,00%)
 - Ciężka niedokrwistość: 0 (0,00%) vs 0 (0,00%)
- Mediana procentowej redukcji liczby limfocytów w 96 tygodniu w stosunku do początku badania w gr. CLA 3,5 mg/kg: 43,5%
- najniższe bezwzględne wartości liczby limfocytów u chorych w gr. CLA 3,5 mg/kg były odwrotnie skorelowane z częstością wyst. zakażeń; wsp. korelacji Spearmana dla dwóch grup CLA: -0,10, p=0,003

Uwagi

- rekrutacja: 20.04.2005 do 18.01.2007
- randomizacja: system centralny i komputerowo generowane kody randomizacyjne z dynamiczną alokacją według lokalizacji w 6cio przydziałowych blokach
- zaślepienie: chorzy: jednakowa liczba tabletek (CLA lub PBO) przyjmowana przez pacjentów z danego przedziału wagowego;
personel medyczny: w każdym ośrodku lekarze prowadzący leczenie oceniali AEs występujące w czasie terapii i inne informacje dot. bezpieczeństwa na podstawie wyników analiz laboratoryjnych; oceny rzutów na podstawie obrazowania MRI dokonywał niezależny lekarz, nie posiadający informacji o przydziale chorych do grup.
- populacja ITT: wszyscy chorzy poddani randomizacji
- populacja oceny bezpieczeństwa (*safety*): wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku z dostępnymi danymi oceny bezpieczeństwa
- w badaniu oceniano także CLA w dawce 5,25 mg/kg masy ciała, jednak nie jest ona zgodna z zaleceniami w ChPL, więc nie została opisana w niniejszym raporcie
- w publikacji *Comi 2013* przedstawiono ocenę punktów końcowych związanych z obrazowaniem MRI
- w publikacji *Giovannoni 2011* przedstawiono ocenę skuteczności stosowania CLA wyrażoną jako NEDA
- w publikacji *De Stefano 2018* przedstawiono ocenę utraty objętości mózgu i korelacji z pogorszeniem niepełnosprawności
- w publikacji *Cook 2011* przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa i tolerancji terapii
- w publikacji *Giovannoni 2018* przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z dużą aktywnością choroby

- a dane z publikacji *Giovannoni 2011*;
- b dane z publikacji *Comi 2013*;
- c dane z publikacji *De Stefano 2018*;
- d dane z publikacji *Cook 2011*.

Tabela 177. Charakterystyka (critical appraisal) badania CLARITY EXTENSION.

CLARITY EXTENSION (publikacja Giovannoni 2017, Comi 2018; NCT00641537)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIIT	IIA
Liczba ośrodków	133 (30 krajów, w tym Polska)	Sponsor	Merck Serono
Okres obserwacji	96 tygodni + 24 tygodnie uzupełniającego okresu obserwacji (z ang. <i>supplemental follow-up</i>)		
Oszacowanie wielkości próby	Nie wykonano obliczenia rozmiaru próby, ponieważ liczba uczestników ograniczona była do spełniających kryteria włączenia uczestników badania CLARITY.		
Analiza statystyczna	Brak hipotezy badawczej; analiza korzyści i ryzyka stosowania CLA w 3 i 4 roku badania, p dla analiz okresowych i końcowej: $\leq 2,5\%$. Analiza skuteczności: populacji ITT; analiza bezpieczeństwa: chorych włączonych do badania CLARITY Extension, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku i dla których dostępne były dane z okresu follow-up oraz pacjenci z badania CLARITY, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do Extension (populacja SAFUP).		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik rzutów (ARR, z ang. <i>annualized relapse rate</i>) w okresie 120 tygodni, def. jako zwiększenie wyniku o ≥ 2 pkt w skali EDSS w zakresie ≥ 1 z 8 układów funkcjonalnych lub zwiększenie wyniku o 1 pkt w zakresie ≥ 2 układów funkcjonalnych (z wyłączeniem zmian funkcji poznawczych lub czynności pęcherza lub jelit); zmiana trwająca ≥ 24 h bez jednoczesnego występowania gorączki, poprzedzona ≥ 30 dniami klinicznej stabilności lub poprawy; wskaźnik przeliczony na rok; rzuty występujące w przerwie pomiędzy CLARITY a Extension nie były brane przez badaczy pod uwagę Odsetek pacjentów bez rzutów Czas do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS, def. jako wzrost w stosunku do wyniku na początku badania o: <i>dane z suplementu do publikacji Giovannoni 2017</i> 1,5 pkt jeśli wynik na początku badania wynosił 0 ≥ 1 jeśli wynik na początku badania wynosił $\geq 0,5$ i $\leq 4,5$ 0,5 jeśli wynik na początku badania wynosił $\geq 5,0$ Czas do pierwszego rzutu Ocena bezpieczeństwa – częstość występowania TRAEs i SAEs 		
Interwencja i komparatory			
Wyodrębniono 5 grup spośród chorych, którzy ukończyli CLARITY i spełnili kryteria włączenia do Extension:			
<ul style="list-style-type: none"> CP 3,5 mg/kg mc.: przyjmowali CLA 3,5 mg/kg mc. w CLARITY oraz PBO w Extension CP 5,25 mg/kg mc.: przyjmowali CLA 5,25 mg/kg mc. w CLARITY oraz PBO w Extension CC 7 mg/kg mc.: przyjmowali CLA 3,5 mg/kg mc. w CLARITY oraz CLA 3,5 mg/kg mc. w Extension CC 8,75 mg/kg mc.: przyjmowali CLA 5,25 mg/kg mc. w CLARITY oraz CLA 3,5 mg/kg mc. w Extension PC 3,5 mg/kg mc.: przyjmowali PBO w CLARITY oraz CLA 3,5 mg/kg mc. w Extension 			
Chorzy z grup CC 7 mg/kg mc., CC 8,75 mg/kg mc., PC 3,5 mg/kg mc. przyjęli:			
CLA 3,5 mg/kg mc. po skumulowanej w okresie 2 lat dawki:			
<ul style="list-style-type: none"> 4 cykle CLA, 2 cykle CLA (w 1 i 5 tygodniu) w czasie pierwszych 48 i 2* cykle CLA w kolejnych 48 tygodniach (w 48 i 52 tyg.* w 48 i 52 tyg. CLA przyjmowali wyłącznie pacjenci, których liczba limfocytów mieściła się w 0 lub 1 stopniu wg CTCAE cykl leczenia trwa 4-5 następujących po sobie dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (1 lub 2 tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała 			

CLARITY EXTENSION (publikacja Giovannoni 2017, Comi 2018; NCT00641537)

Chorzy z grup CP 3,5 mg/kg mc. oraz CP 5,25 mg/kg mc. przyjęli:

- 4 cykle PBO dopasowane do grup z aktywnym leczeniem

W 24-tygodniowym okresie uzupełniającego *follow-up* pacjenci nie przyjmowali CLA, dozwolone było przyjmowanie DMDs (populacja SUPF, *supplemental follow-up*).

Dodatkowo wyodrębniono populację SAFUP (*followed up for safety only*): pacjenci z badania CLARITY, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do *Extension*, obserwowani byli jedynie pod kątem profilu bezpieczeństwa w okresie badania *Extension*.

Dodatkowe leczenie:**suplement do publikacji Giovannoni 2017**

Stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym antykoncepcji do 3 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku

43 (7%) z 636 włączonych do obserwacji SUPF pacjentów w okresie pomiędzy zakończeniem 96 tyg. badania a pierwszym dniem SUPF lub w czasie SUPF było leczonych DMDs: INF β-1a, INF β-1b, GA, NAT, mitoksantron oraz mykofenolan mofetylu.

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Ukończenie 2-letniego badania CLARITY • Liczba limfocytów oraz inne parametry hematologiczne w normie na 28 dni przed pierwszą zaplanowaną dawką: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stężenie hemoglobiny: 11,6-16,2 g/dl ○ Stężenie leukocytów: 4,1-12,3 × 10³ komórek/μl ○ Bezwzględna liczba limfocytów: 1,02-3,36 × 10³ komórek/μl ○ Bezwzględna liczba neutrofilii: 2,03-8,36 × 10³ komórek/μl ○ Stężenie płytek krwi: 140-450 × 10³/μl <p><i>możliwe było powtórne wykonanie testu w ciągu 1-2 tygodni, jeśli wszystkie parametry hematologiczne były w normie wymagane było ponowne potwierdzenie tych wyników przed pierwszym dniem badania. Jeśli wynik jakiegokolwiek parametru hematologicznego był nieprawidłowy, możliwe było ponowne (ostatnie) wykonanie testu, który ostatecznie decydował o włączeniu (w przypadku prawidłowych wyników) lub wyłączeniu z badania.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie przyjmowania w czasie przerwy pomiędzy badaniami CLARITY i CLARITY Extension DMD (INF β, GA) na ≥ 3 miesiące przed pierwszą planowaną dawką • warunki kontynuacji badania w drugim roku i przyjęcia przypisanych dawek w 48 i 52 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ wyniki testów hematologicznych w 44 tyg. badania mieszczące się w granicach LLN stopnia 1 wg CTCAE i poniżej: stężenie hemoglobiny: ≤ 10,0 g/dl liczba leukocytów: ≤ 3000/μl liczba limfocytów: ≤ 800/μl liczba neutrofilii: ≤ 1500/μl liczba płytek krwi : 75000/μl
	Kryteria wykluczenia

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	DMD stosowane pomiędzy CLARITY i Extension, n (%)	Średni czas trwania choroby od pierwszego wystąpienia objawów (SD) [lata]	Pacjenci z rzutami w przerwie między CLARITY a Extension, n (%)
CP 3,5 mg/kg mc.	98	40,7 (10,7)	31 (31,63%)	67,93 (14,89)	2 (2,0%)	10,07 (6,74)	9 (9,2%)
CP 5,25 mg/kg mc.	92	40,8 (9,6)	33 (35,87%)	70,53 (15,16)	0 (0,0%)	12,30 (8,01)	8 (8,7%)
CC 7 mg/kg mc.	186	40,6 (10,5)	62 (33,33%)	68,91 (14,09)	0 (0,0%)	10,41 (7,13)	17 (9,1%)

CLARITY EXTENSION (publikacja Giovannoni 2017, Comi 2018; NCT00641537)

CC 8,75 mg/kg mc.	186	41,4 (10,1)	61 (32,80%)	68,56 (14,01)	0 (0,0%)	11,85 (7,85)	18 (9,7%)
PC 3,5 mg/kg mc.	244	41,6 (9,6)	88 (36,07%)	70,68 (15,56)	4 (1,6%)	10,80 (6,80)	46 (18,9%)
Łącznie	806	40,7 (10,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do *EXTENSION* była podobna we wszystkich 5 grupach. W grupie pacjentów PC 3,5 mg/kg mc. (przyjmujących PBO w *CLARITY*) zaobserwowano większą aktywność choroby.

Liczba chorych:	Włączenie do badania	Randomizacja (ITT)	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania (96 tyg.)	SAFEUP
CP 3,5 mg/kg mc.	bd.	98	98	98	89 (90,8%)	75 (76,5%)
CP 5,25 mg/kg mc.	bd.	92	92	92	82 (89,1%)	69 (75,0%)
CC 7 mg/kg mc.	bd.	186	186	186	166 (89,2%)	143 (76,9%)
CC 8,75 mg/kg mc.	bd.	186	186	186	174 (93,5%)	151 (81,25%)
PC 3,5 mg/kg mc.	bd.	244	244	244	227 (93,0%)	198 (81,1%)
Łącznie	867	806	806	806	738 (91,6%)	636 (78,9%)

Wyniki**Skuteczność kliniczna**
dane z głównej publikacji Giovannoni 2017 z okresu 96 tyg. (chyba, że zaznaczono inaczej)

<u>CP 3.5 mg/kg mc.</u> N = 98	CP 5.25 mg/kg mc. N = 92	CC 7 mg/kg mc. N = 186	CC 8.75 mg/kg mc. N = 186	<u>PC 3.5 mg/kg mc.</u> N = 244
ARR (97,5% CI)				
0,15 (0,09, 0,21)	0,13 (0,08, 0,19)	0,10 (0,06, 0,13)	0,12 (0,08, 0,16)	0,10 (0,07, 0,13)

podobny we wszystkich grupach, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;

w celu zbadania długoterminowego efektu działania CLA na ARR (z ang. *longitudinal effect*) porównano wyniki pacjentów z tych samych grup z końca badania *CLARITY* i *Extension*. Jedyną różnicę zaobserwowano w grupie PC 3,5 mg/kg mc.: 6,7% względnej redukcji, $p < 0,0001$. Różnica ta była porównywalna do tej zaobserwowanej w badaniu *CLARITY* pomiędzy grupami PBO i CLA 3,5 mg/kg mc.: 57,6% względnej redukcji, $p < 0,001$

Odsetek pacjentów bez rzutów, n (%)

68 (75,6%)	61 (75,3%)	134 (81,2%)	132 (76,7%)	180 (79,6%)
------------	------------	-------------	-------------	-------------

podobny we wszystkich grupach;

brak rzutów odnotowano u około 80% pacjentów z grupy CLA 3,5 mg/kg mc. w *CLARITY* oraz około 75% pacjentów przyjmujących PBO w *Extension*

Pacjenci bez potwierdzonej 3-miesięcznej progresji EDSS, n (%)

71 (72,4%)	72 (78,3%)	144 (77,4%)	142 (76,3%)	185 (75,8%)
------------	------------	-------------	-------------	-------------

brak wyraźnego wzorca różnic między grupami

Czas do pierwszego rzutu (względem pierwszej przyjętej dawki)

rozpatrując oba okresy (badań *CLARITY* i *Extension*) najkrótszy czas do pierwszego rzutu choroby obserwowano u pacjentów leczonych PBO w *CLARITY*, a następnie CLA 3,5 mg/kg mc. w *Extension*

Mediana liczby pkt. EDSS w 96 tyg. w *CLARITY* i *Extension* (dane sczytane z wykresu suplementu do publikacji Giovannoni 2017)

CLARITY EXTENSION (publikacja Giovannoni 2017, Comi 2018; NCT00641537)

	2,5	2,5	2,5	2,5	3,0
wykres prezentuje dodatkowo dane dla dwóch badań (CLARITY i CLARITY Extension) z początku i 48 tyg. badania					
Brak istotnego związku pomiędzy długością trwania przerwy między dwoma badaniami a ARR, odsetkiem pacjentów bez rzutów, czasem do pierwszego rzutu oraz czasem do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji EDSS (dane ilościowe nie zostały przedstawione w raporcie)					
Analiza skuteczności, <u>porównanie między grupami</u>					
Punkt końcowy	połączone CC 7 i CC 8,75 mg/kg mc. vs połączone CP 3,5 i CP 5,25 mg/kg mc.		CC 7 mg/kg mc. vs CP 3,5 mg	CC 8,75 mg/kg mc vs CP 5,25 mg/kg mc.	CP 3,5 mg/kg mc. vs PC 3,5 mg/kg mc.
<u>ARR</u>					
względna procentowa redukcja	23,95	35,34	10,56	31,50	
RR (97,5% CI)	0,76 (0,53; 1,10), p = 0,096	0,65 (0,39; 1,08), p = 0,059	0,89 (0,53; 1,51), p = 0,634	0,68 (0,42; 1,11), p = 0,078	
<u>Odsetek pacjentów bez rzutów</u>					
OR (97,5% CI)	1,24 (0,75; 2,05), p = 0,336	1,41 (0,69; 2,88), p = 0,275	1,09 (0,54; 2,21), p = 0,789	1,27 (0,65; 2,47), p = 0,421	
<u>Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji EDSS</u>					
HR (97,5% CI)	1,24 (0,32; 4,78), p = 0,479	0,62 (0,30; 1,27), p = 0,134	1,72 (0,73; 4,05), p = 0,152	0,91 (0,48; 1,71), p = 0,728	
Bezpieczeństwo, wyniki przedstawiono w postaci n (%)					
	CP 3,5 mg/kg mc. n=98	CP 5,25 mg/kg mc. n=92	CC 7 mg/kg mc. n=186	CC 8,75 mg/kg mc. n=186	PC 3,5 mg/kg mc. n=244
AEs ogółem	74 (75,5%)	71 (77,2%)	149 (80,1%)	149 (80,1%)	194 (79,5%);
SAEs	16 (16,3%)	8 (8,7%)	25 (13,4%)	23 (12,4%)	22 (9,0%)
Zgony	2 (2,0%) ^a	0 (0,0%)	1 (0,5%) ^b	0 (0,0%)	0 (0,0%)
^a utonięcie oraz nieznaną powód zgony; ^b uraz czaszkowo-mózgowy; wszystkie zgony oceniono jako niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem CLA					
<u>AEs prowadzące do przerwania leczenia</u>					
Ogółem	3 (3,1%)	4 (4,3%)	26 (14,0%)	30 (16,1%)	26 (10,7%)
Limfopenia prowadząca do przerwania leczenia	0 (0,0%)	1 (1,1%)	22 (11,8%)	23 (12,4%)	17 (7,0%)
<u>Najczęstsze AEs (odnotowane u ≥ 5% pacjentów)</u>					
Limfopenia	9 (9,2%)	7 (7,6%)	68 (36,6%)	76 (40,9%)	69 (28,3%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	19 (19,4%)	15 (16,3%)	22 (11,8%)	28 (15,1%)	45 (18,4%)
Ból głowy	20 (20,4%)	16 (17,4%)	21 (11,3%)	25 (13,4%)	38 (15,6%)
Ból pleców	9 (9,2%)	9 (9,8%)	16 (8,6%)	18 (9,7%)	28 (11,5%)
Grypa	11 (11,2%)	10 (10,9%)	16 (8,6%)	23 (12,4%)	17 (7,0%)

CLARITY EXTENSION (publikacja Giovannoni 2017, Comi 2018; NCT00641537)

Zakażenie górnych dróg oddechowych	8 (8,2%)	9 (9,8%)	17 (9,1%)	20 (10,8%)	19 (7,8%)
Zakażenie dróg moczowych	6 (6,1%)	4 (4,3%)	17 (9,1%)	16 (8,6%)	17 (7,0%)
Leukopenia	1 (1,0%)	2 (2,2%)	19 (10,2%)	20 (10,8%)	12 (4,9%)
Ból kończyn	8 (8,2%)	6 (6,5%)	10 (5,4%)	10 (5,4%)	11 (4,5%)
Zapalenie oskrzeli	6 (6,1%)	7 (7,6%)	1 (0,5%)	12 (6,5%)	17 (7,0%)
AEs o szczególnym znaczeniu					
Limfopenia 3 lub 4 st. wg CTCAE oraz czas do jej ustąpienia (stopień 0 lub 1) (recovery time)					
Limfopenia 3 lub 4 st.	5 (5,1%)	6 (6,5%)	76 (40,9%)	99 (53,2%)	61 (25,0%)
Limfopenia 4 st.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (2,7%)	6 (3,2%)	1 (0,4%)
Ustąpienie limfopenii 3-4 st. (recovery)	5 (100,0%)	4 (66,7%)	69 (90,8%)	89 (89,9%)	50 (82,0%)
Średnia (SD), mediana (zakres) czasu do ustąpienia limfopenii 3-4 st. [dni]	41,0 (33,5) 22,00 (14-85)	34,9 (11,7) 31,21 (26-51)	256,7 (239,7) 212,00 (8-1184)	241,80 (216,1) 168,00 (7-799)	160,2 (160,4) 111,3 (5-701)
Zakażenia i zarażenia					
Ogółem	48 (49,0%)	44 (47,8%)	91 (48,9%)	87 (46,8%)	110 (45,1%)
SAEs	2 (2,0%)	2 (2,2%)	2 (1,1%)	3 (1,6%)	7 (2,9%)
Zakażenia, stopień ciężki i nieciężki					
Półpasiec	2 (2,0%)	1 (1,1%)	2 (1,1%)	9 (4,8%)	5 (2,0%)
Opryszczka ust	2 (2,0%)	3 (3,3%)	3 (1,6%)	4 (2,2%)	1 (0,4%)
Opryszczka pospolita	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Zakażenie wirusem opryszczki	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Opryszczka narządów płciowych	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Ospa wietrzna	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Kandydoza	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zakażenie grzybicze	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
WZW typu B	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Grzybica płuc ^c	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Gruźlica płucna	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
^c odnotowanie pojedynczego przypadku grzybicy płuc jest skutkiem błędnego kodowania terminu mykoplazmoza płucna					
Nowotwory złośliwe oraz niesprecyzowane					
Ogółem, n (%)	2 (2,0%)	1 (1,1%)	5 (2,7%)	2 (1,1%)	1 (0,4%)

CLARITY EXTENSION (publikacja *Giovannoni 2017, Comi 2018*; NCT00641537)

Uwagi

- rekrutacja: 16.01.2008 do 20.07.2009
- spośród 1184 pacjentów, którzy ukończyli badanie CLARITY 867 (73,2%) włączono do CLARITY EXTENSION
- sposób randomizacji i zaślepienia analogiczny do stosowanego w CLARITY
- populacja ITT: wszyscy pacjenci włączeni do badania CLARITY EXTENSION
- populacja SAFEUP, N=61: nowotwory złośliwe wystąpiły u 2 pacjentów z grupy PBO w CLARITY; rak podstawnoko-mórkowy oraz rak szyjki macicy. Rak podstawnoko-mórkowy wystąpił również u pacjenta leczonego CLA w CLARITY, nie sprecyzowano jednak z której grupy dawkowania
- dostępne są 4 suplementy do publikacji *Giovannoni 2017*, zawierają one informacje o: czasie do pierwszego rzutu, wynikach w skali EDSS, o AEs prowadzących do przerwania leczenia, metodyce badania oraz szczegółowe dane o AEs prowadzących do przerwania leczenia i raportowanych nowotworach
- w publikacji *Comi 2018* przedstawiono wyniki obrazowania MRI

Tabela 178. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kalincik 2017*.

Kalincik 2017			
Metodyka			
Rodzaj badania	badanie bez randomizacji z dopasowaniem grup na podstawie miary prawdopodobieństwa (ang. <i>propensity-score matched analysis</i>)	Okres obserwacji	różny
Skala NOS/NICE	nie dotyczy	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	<i>National Health and Medical Research Council of Australia</i> , stowarzyszenia lekarskie
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Analizy statystyczne prowadzono na parze dopasowanych wyników, zakładając poziom istotności $\alpha = 0,05$ Ocenę skumulowanego ryzyka (hazardu) pozostania bez rzutów choroby, progresji oraz poprawy w skali EDSS przeprowadzono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.		
Interwencja oraz komparatory	Kladrybina (CLA): podawana doustnie (tabletki) w dawce 3,5 mg/kg dawki skumulowanej Fingolimod (FIN): podawany doustnie (tabletki) w dawce 0,5 mg/dzień Natalizumab (NAT): podawany dożylnie w dawce 300 µg co 4 tygodnie Interferon beta-1a (IFN B1a 44): podawany podskórnie w dawce 44 µg 3 razy w tygodniu		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Rzutowa postać SM • Ekspozycja na jeden z analizowanych leków • ≥ 1 rok ciągłego leczenia danym lekiem w monoterapii • Brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem, mitoksantronem, rytuksymabem, wcześniejszego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych • Minimalny okres obserwacji – 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia oraz 2 wyniki oceny niepełnosprawności w odstępie ≥ 6 miesięcy, przy czym jeden z nich musiał być wykonany w trakcie leczenia • Dostępne dane odnośnie: płci, wieku, daty wystąpienia pierwszych objawów SM, daty rzutów choroby, rodzaj SM oraz wynik oceny niepełnosprawności w momencie podjęcia leczenia (rok przed leczeniem + 1 miesiąc po rozpoczęciu) 		

Kalincik 2017

Kryteria wykluczenia		nie przedstawiono					
Charakterystyka populacji	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD)	Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	EDSS, mediana (IQR) [punkty]	RRMS, n (%)	Średnia liczba rzutów w okresie 3 mies. poprzedzających leczenie (SD)
CLA I	32	26 (81%)	50 (10)	14,1 (7,6; 23,8)	4,5 (3; 6)	24 (75%)	0,2 (0,4)
FIN	258	201 (78%)	48 (8)	13,8 (8; 19,5)	3,5 (2; 5,5)	216 (84%)	0,1 (0,4)
CLA II	26	20 (77%)	50 (9)	14 (6,2; 17,9)	4 (2; 6)	22 (85%)	0,1 (0,3)
NAT	174	125 (72%)	44 (10)	10 (4,5; 17,2)	3,5 (2; 5,5)	154 (89%)	0,2 (0,4)
CLA III	22	17 (77%)	49 (10)	13,5 (5,6; 18,3)	3,75 (2,25; 5,9)	19 (86%)	0,1 (0,4)
IFN B1a 44	167	125 (75%)	45 (8)	11,2 (6,5; 17,1)	3,5 (2; 4,5)	151 (90%)	0,2 (0,4)
Przepływ chorych	<p>Z uwagi na charakter badania, nie można było przeprowadzić oceny przepływu chorych w badaniu, gdyż do oceny wybrano tylko pełne rekordy pacjentów, dlatego nie ma ryzyka popełnienia błędu związanego z utratą pacjentów z badania.</p> <p>W ramach rejestru MSBase zidentyfikowano 111 chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, oraz odpowiednio 9286, 4843 oraz 4125 otrzymujących interferon beta, fingolimod oraz natalizumab, z czego wybranych do dalszej analizy i procedury parowania wyników wybrano 37 rekordów dla kładrybiny, 1940 dla interferonu, 1892 dla fingolimodu oraz 1410 dla natalizumabu.</p> <p>Najczęstszą przyczyną wykluczenia rekordów był zbyt krótki okres obserwacji oraz brak informacji o wyjściowym wyniku w skali EDSS.</p>						
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych wolnych od rzutu choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ CLA vs FIN: 79% vs 79% ○ CLA vs NAT: 80% vs 81% ○ CLA vs IFN B1a 44: 86% vs 70% • czas do wystąpienia rzutu choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ CLA vs FIN: 1,20 (95% CI: 0,91; 3,70); p = 0,31 ○ CLA vs NAT: 1,80 (95% CI: 1,08; 2,97), p = 0,042 ○ CLA vs IFN B1a 44: 0,6 (95% CI: 0,38; 0,95), p = 0,050 • czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS: <ul style="list-style-type: none"> ○ CLA vs FIN: 1,80 (95% CI: 0,91; 3,70); p = 0,089 ○ CLA vs NAT: 2,50 (95% CI: 1,20; 5,60); p = 0,021 ○ CLA vs IFN B1a 44: 0,61 (95% CI: 0,20; 1,82), p = 0,37 • prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS: <ul style="list-style-type: none"> ○ CLA vs FIN: 3,90 (95% CI: 1,60; 9,60); p = 0,0025 ○ CLA vs NAT: 4,00 (95% CI: 1,80; 9,20), p = 0,00099 ○ CLA vs IFN B1a 44: 15 (95% CI: 3,6; 59), p = 0,00017 						
Bezpieczeństwo	nie przedstawiono						
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • analizę przeprowadzono na podstawie danych z bazy MSBase • pacjentów dopasowywano w stosunku 10:1 • za okres obserwacji dla dopasowanej pary przyjmowano krótszy z okresów obserwacji dla 						

Kalincik 2017

danego pacjenta z pary

- wyjściowe charakterystyki pacjentów oraz wyniki przedstawiono w dopasowanych podgrupach
- z uwagi na specyficzny charakter próby nie udało się ocenić jej jakości skalami NOS i NICE

17 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. ...33	33
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.33	33
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.34	34
Tabela 4. Kryteria PICOS.35	35
Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych: <i>Siddiqui 2017, Pakpoor 2015, Zintzaras 2012, Gold 2011, Muir 2011</i>44	44
Tabela 6. Zestawienie definicji oraz przyjętego schematu nazewnictwa grup z dużą aktywnością choroby. Błąd!	
Nie zdefiniowano zakładki.	
Tabela 7. Zestawienie kryteriów włączenia do programu lekowego z charakterystyką populacji ogólnej i podgrup HDA w badaniu CLARITY.59	59
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania CLARITY.70	70
Tabela 9. Przepływ chorych w badaniu CLARITY (Giovannoni 2010 suplement i Cook 2011).71	71
Tabela 10. Przepływ chorych w badaniu CLARITY EXTENSION (Giovannoni 2017).72	72
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> ; CLA 3,5 mg/kg vs PBO.73	73
Tabela 12. Kryteria selekcji chorych do badania CLARITY i CLARITY EXTENSION.76	76
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu CLARITY.79	79
Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu CLARITY EXTENSION.82	82
Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z podgrup HDA, RES i SOT z badania CLARITY i CLARITY EXTENSION; na podstawie <i>Giovannoni 2018 i NICE 2017</i>83	83
Tabela 16. Opis interwencji stosowanej w badaniu CLARITY i CLARITY EXTENSION.85	85
Tabela 17. Definicje punktów końcowych w badaniu CLARITY.87	87
Tabela 18. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.89	89
Tabela 19. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w wybranych podgrupach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (<i>Rammohan 2012</i>).91	91
Tabela 20. Roczna częstość rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY EXTENSION.92	92
Tabela 21. Pacjenci wolni od rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.93	93
Tabela 22. Prawdopodobieństwo uzyskania braku rzutu choroby. CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie CLARITY EXTENSION.94	94
Tabela 23. Czas do pierwszego rzutu choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.95	95
Tabela 24. Ryzyko wystąpienia określonej liczby rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.96	96
Tabela 25. Ryzyko konieczności stosowania leczenia ratunkowego; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.97	97
Tabela 26. Brak 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS w okresie 96 tygodni; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.98	98

Tabela 27. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY EXTENSION</i> .	99
Tabela 28. Czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .	100
Tabela 29. Odsetek chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .	100
Tabela 30. Brak 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .	101
Tabela 31. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY-EXTENSION</i> .	102
Tabela 32. Czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .	103
Tabela 33. Odsetek chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .	104
Tabela 34. Prawdopodobieństwo utrzymania braku aktywności choroby (NEDA) w ocenie klinicznej i rezonansowej w okresie 96 tygodni; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .	105
Tabela 35. Hazard względny uzyskania statusu NEDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .	106
Tabela 36. Wyniki oceny poszczególnych składowych NEDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .	107
Tabela 37. Prawdopodobieństwo utrzymania braku aktywności choroby (NEDA) w ocenie klinicznej i rezonansowej w okresie 96 tygodni, analiza w wybranych podgrupach o dużej aktywności choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY (Giovannoni 2011)</i> .	108
Tabela 38. Brak aktywności choroby (NEDA); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY EXTENSION</i> .	110
Tabela 39. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY (publikacja Comi 2013)</i> .	111
Tabela 40. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach, wyróżnione podgrupy chorych; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY (publikacja Comi 2013)</i> .	113
Tabela 41. Średnia średniej liczby zmian Gd+ w obrazie T1, CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie <i>CLARITY EXTENSION</i> .	114
Tabela 42. Odsetek chorych ze średnio ≥ 1 zmianą Gd+ T1, CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie <i>CLARITY EXTENSION</i> .	115
Tabela 43. Odsetek chorych bez zmian w poszczególnych kategoriach po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY (publikacja Comi 2013)</i> .	115
Tabela 44. Odsetek chorych bez zmian określonej kategorii w obrazie MRI po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY (publikacja Comi 2013)</i> .	116
Tabela 45. Odsetek chorych bez zmian w poszczególnych kategoriach; grupy PC vs CP 3,5 mg/; badanie <i>CLARITY EXTENSION (publikacja Comi 2018)</i> .	118
Tabela 46. Ryzyko atrofii mózgu; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY (publikacja De Stefano 2018)</i> .	118

Tabela 47. Zmiana wyniku EQ-5D Index po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (publikacja <i>Afolabi 2017</i>).....	120
Tabela 48. Zmiana wyniku EQ-5D po 96 tyg. obserwacji; wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (publikacja <i>Afolabi 2017</i>).	120
Tabela 49. Klinicznie istotna zmiana EQ-5D Index po 96 tyg. obserwacji, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (publikacja <i>Afolabi 2017</i>).....	121
Tabela 50. Średni wynik oceny poszczególnych kwestionariuszy po 96 tyg. obserwacji, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (publikacja <i>Afolabi 2017</i>).....	121
Tabela 51. Ocena zużycia zasobów; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (publikacja <i>Ali 2012</i>).....	122
Tabela 52. Zużycie kortykosteroidów z powodu rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (publikacja <i>Ali 2012</i>).	123
Tabela 53. Liczba dni hospitalizacji w podgrupach w ramach populacji z HDA RRMS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (publikacja <i>Ali 2012</i>).	124
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (<i>Giovannoni 2010</i>).	125
Tabela 55. Zmiana wyników oceny parametrów laboratoryjnych wg CTCAE; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (<i>Giovannoni 2010, Cook 2011</i>).	130
Tabela 56. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (<i>Giovannoni 2010, Cook 2011</i>).	134
Tabela 57. Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (publikacja <i>Giovannoni 2010</i> i jej suplement).....	135
Tabela 58. Nowotwory łagodne i złośliwe; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (<i>Cook 2011</i>).	142
Tabela 59. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> (publikacja <i>Cook 2011</i>).	143
Tabela 60. Liczba i odsetek zgonów; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i>	144
Tabela 61. Wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> , publikacja <i>Giovannoni 2018</i>	145
Tabela 62. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu <i>CLARITY EXTENSION</i> (<i>Giovannoni 2017</i>).	146
Tabela 63. Charakterystyka metodyki badania bez randomizacji.	150
Tabela 64. Przepływ dostępnych danych w badaniu <i>Kalincik 2017</i>	151
Tabela 65. Kryteria włączenia chorych w badaniu <i>Kalincik 2017</i>	152
Tabela 66. Charakterystyki wyjściowe pacjentów w dopasowanych grupach dla porównania kladrybiny w tabletkach z fingolimodem oraz z natalizumabem, badanie <i>Kalincik 2017</i>	153
Tabela 67. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>Kalincik 2017</i>	155
Tabela 68. Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby po 12 miesiącach leczenia w badaniu <i>Kalincik 2017</i> . ..	157
Tabela 69. Ryzyko wystąpienia rzutu choroby w danym czasie, <i>Kalincik 2017</i>	158
Tabela 70. Ryzyko wystąpienia 6mCDP w danym czasie, <i>Kalincik 2017</i>	158

Tabela 71. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS w danym czasie, <i>Kalincik 2017</i>	159
Tabela 72. Zestawienie dostępności wyników dla założonych podgrup w analizowanych badaniach.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładek.
Tabela 73. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.	172
Tabela 74. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej.	175
Tabela 75. Przepływ chorych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej.	180
Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego	184
Tabela 77. Kryteria włączenia/wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach.	202
Tabela 78. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych biorących udział w analizowanych badaniach.	220
Tabela 79. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	228
Tabela 80. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	239
Tabela 81. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	239
Tabela 82. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	242
Tabela 83. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	242
Tabela 84. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	244
Tabela 85. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	245
Tabela 86. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	247
Tabela 87. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	247
Tabela 88. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	249
Tabela 89. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	250
Tabela 90. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	252
Tabela 91. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; wyniki porównania pośredniego.	252
Tabela 92. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	254
Tabela 93. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.	255
Tabela 94. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	257

Tabela 95. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.....	258
Tabela 96. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	260
Tabela 97. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.....	260
Tabela 98. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	262
Tabela 99. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.....	263
Tabela 100. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	265
Tabela 101. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.....	266
Tabela 102. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	267
Tabela 103. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.....	268
Tabela 104. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	270
Tabela 105. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.....	271
Tabela 106. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kładrybiny w tabletkach; populacja HDA.....	272
Tabela 107. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kładrybiny w tabletkach; podgrupy SOT i RES.....	273
Tabela 108. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	275
Tabela 109. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	276
Tabela 110. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	278
Tabela 111. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	281
Tabela 112. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	282
Tabela 113. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	284
Tabela 114. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	285

Tabela 115. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	287
Tabela 116. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	288
Tabela 117. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	291
Tabela 118. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	292
Tabela 119. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	293
Tabela 120. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	294
Tabela 121. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	295
Tabela 122. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	296
Tabela 123. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	297
Tabela 124. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	298
Tabela 125. Częstość AEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	299
Tabela 126. Iloraz szans AEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	300
Tabela 127. Częstość SAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	301
Tabela 128. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	303
Tabela 129. Częstość SAEs bez przypadków nawrotów choroby; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	304
Tabela 130. Częstość SAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	304
Tabela 131. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	305
Tabela 132. Częstość zakażeń; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	308
Tabela 133. Iloraz szans wystąpienia zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	309
Tabela 134. Częstość ciężkich zakażeń; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	311
Tabela 135. Iloraz szans wystąpienia ciężkich zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	312
Tabela 136. Częstość depresji; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	313
Tabela 137. Iloraz szans depresji; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	314
Tabela 138. Częstość wystąpienia zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	316
Tabela 139. Iloraz szans zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	317

Tabela 140. Częstość wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	319
Tabela 141. Iloraz szans wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	320
Tabela 142. Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	321
Tabela 143. Iloraz szans zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	322
Tabela 144. Częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	323
Tabela 145. Iloraz szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	324
Tabela 146. Częstość wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	325
Tabela 147. Iloraz szans wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	327
Tabela 148. Częstość wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	329
Tabela 149. Iloraz szans wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ...	330
Tabela 150. Częstość zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	333
Tabela 151. Iloraz szans zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	334
Tabela 152. Częstość zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.	336
Tabela 153. Iloraz szans zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. .	338
Tabela 154. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach; populacja ITT.	340
Tabela 155. Zestawienie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach; populacja ITT.	341
Tabela 156. Przegląd badań obserwacyjnych oceniających kladrybinę w tabletkach.	343
Tabela 157. Czas ekspozycji w kohorcie uwzględniającej wszystkie dostępne dane oraz kohorcie doustnej monoterapii kladrybiną.	344
Tabela 158. Liczba pacjentów i czas ekspozycji na lek w obrębie wyróżnionych w analizie bezpieczeństwa podgrup HDA.	345
Tabela 159. Zdarzenia niepożądane w kohorcie doustnej monoterapii.	346
Tabela 160. Najczęstsze TEAEs w kohorcie doustnej monoterapii.	348
Tabela 161. Zakażenia i zarażenia w kohorcie doustnej monoterapii.	355

Tabela 162. Nowotwory złośliwe raportowane w programie oceny kładrybiny w tabletkach; cała kohorta (<i>All Exposed</i>)	356
Tabela 163. Porównanie częstości nowotworów złośliwych pomiędzy placebo a kładrybiną w tabletkach; cała kohorta (<i>All Exposed</i>) i kohorta z badań kontrolowanych placebo z podwójnym zaślepieniem (<i>Placebo-controlled Double-blind</i>).....	357
Tabela 164. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach kładrybiny w tabletkach prowadzonych z kontrolą placebo (na podstawie <i>ChPL MAVENCLAD® 2018</i>).....	361
Tabela 165. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kładrybiny w tabletkach.	365
Tabela 166. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja HDA.....	386
Tabela 167. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; podgrupy SOT i RES.....	387
Tabela 168. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja ITT.	388
Tabela 169. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy bezpieczeństwa stosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja ITT.	389
Tabela 170. Skuteczność i bezpieczeństwo po 24 mies.; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego uzyskane w niniejszym raporcie vs <i>Siddiqui 2017</i>	402
Tabela 171. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia <i>Risk of Bias Cochrane Collaboration</i>	405
Tabela 172. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.....	407
Tabela 173. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	409
Tabela 174. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	409
Tabela 175. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (<i>Członkowska 2017</i>).....	410
Tabela 176. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	432
Tabela 177. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.....	433
Tabela 178. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.....	433
Tabela 179. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CLARITY</i>	435
Tabela 180. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CLARITY EXTENSION</i>	440
Tabela 181. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Kalincik 2017</i>	445

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	56
Wykres 2. Schemat badań CLATIRY i CLARITY EXTENSION.	69
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy; CLA 3,5 mg/kg vs PBO.	74
Wykres 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.	162
Wykres 5. Ocena Cochrane Risk of Bias badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	197
Wykres 6. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); populacja HDA.	238
Wykres 7. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	240
Wykres 8. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA.....	241
Wykres 9. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	243
Wykres 10. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA.....	244
Wykres 11. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	245
Wykres 12. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) w całym okresie obserwacji; populacja HDA.	246
Wykres 13. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	248
Wykres 14. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA.	249
Wykres 15. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.	250
Wykres 16. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); podgrupa SOT.	251
Wykres 17. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; wyniki porównania pośredniego.	253
Wykres 18. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); podgrupa RES.	254
Wykres 19. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.	256
Wykres 20. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES.	257
Wykres 21. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.	258

Wykres 22. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES.	259
Wykres 23. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.	261
Wykres 24. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) w całym okresie obserwacji; podgrupa RES.	262
Wykres 25. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w całym okresie obserwacji; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.	264
Wykres 26. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach; podgrupa RES.	265
Wykres 27. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.	266
Wykres 28. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES.	267
Wykres 29. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.	269
Wykres 30. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla odsetka chorych uzyskujących brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) po 24 miesiącach; podgrupa RES.	270
Wykres 31. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.	271
Wykres 32. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); populacja ITT.	274
Wykres 33. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	278
Wykres 34. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	280
Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT.	281
Wykres 36. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	283
Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT.	284
Wykres 38. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	286
Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT.	287
Wykres 40. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	290

Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT.....	291
Wykres 42. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D CFB po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	292
Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT.....	293
Wykres 44. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	294
Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT.....	295
Wykres 46. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	296
Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla odsetka chorych uzyskujących brak aktywności choroby (NEDA) po 24 miesiącach; populacja ITT.....	297
Wykres 48. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny AEs ogółem; populacja ITT.....	299
Wykres 49. Iloraz szans AEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	301
Wykres 50. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	307
Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakażeń; populacja ITT.....	308
Wykres 52. Iloraz szans wystąpienia zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	310
Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny ciężkich zakażeń; populacja ITT.....	311
Wykres 54. Iloraz szans wystąpienia ciężkich zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	312
Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny depresji; populacja ITT.....	313
Wykres 56. Iloraz szans depresji; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	315
Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wystąpienia zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT.....	316
Wykres 58. Iloraz szans zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	318
Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny TRAEs ogółem; populacja ITT.....	319
Wykres 60. Iloraz szans wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	320
Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVS AEs); populacja ITT.....	321
Wykres 62. Iloraz szans zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	322
Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4; populacja ITT.....	323
Wykres 64. Iloraz szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	324
Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT.....	325

Wykres 66. Iloraz szans wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	328
Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT.	329
Wykres 68. Iloraz szans wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego....	332
Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT.	333
Wykres 70. Iloraz szans zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.	335
Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT.	336
Wykres 72. Iloraz szans zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego...	339

Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2018** Aestimo. MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2018
- Afolabi 2017** Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann D R, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;1352458517726380
- Ali 2012** Ali S, Paracha N, Cook S, Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Greenberg S, Scott DA, Joyeux A. Reduction in Healthcare and Societal Resource Utilization Associated with Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis : Analysis of Economic Data from the CLARITY Study. *Clin Drug Investig* 2012; 32(1):15-27
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Arnold 2014** Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, Liu S, You X, Sperling B, Hung S. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14:240
- Barbero 2004** Barbero P, Verdun E, Bergui M, et al. High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsingremitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study. *J Neurol Sci.* 2004;222:13–19.
- Bergvall 2014** Bergvall NS SN, Chin P, Tomic D, et al. Efficacy of fingolimod in pre-treated patients with disease activity: pooled analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. *Neurology* 2014;82(Suppl P3.174) [abstract]
- Bergvall 2014a** Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Kappos L. Impact of fingolimod on achieving no evidence of disease activity in pre-treated patients with high disease activity in FREEDOMS and FREEDOMS II. *Mult Scler* 2014; 20(1):117-118
- Bernard 2009** Bernard F, Sablone M, Sansig G, et al. Oral fingolimod (FTY720) inhibits ongoing CNS autoimmunity and promotes recovery in mice with chronic experimental autoimmune encephalomyelitis [abstract no. P228]. *Mult Scler* 2009; 15 Suppl. 2: S58
- Boiko 2018** Boiko A N, Lashch N Y, Sharanova S N, Zakharova M N, Trifonova O V, Simaniv T O, Lyso-gorskaya E V, Gur'yanova O E, Kotov S V, Yakushina T I, Lizhdvoi V Y, Belova Y A, Khabirov F A, Babicheva N N, Khaibullin T I, Granatov E V, Aver'yanova L A, Sazonov D V, Odinak M M, Trinitatskii Y V, Tsukurova L A, Sergeeva A I, Ivanov R A, Shustova M S. A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Remitting Multiple Sclerosis: First-Year Study Results. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2018; 48:351-357
- Bornstein 1987** Bornstein M B, Miller A, Slagle S. A pilot trial of cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1987; 317:408-414
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brinkmann 2002** Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 21453-7
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6):

683-91.

- Cadavid 2009** Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009;72:1976–1983.
- Calabrese 2012** Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4):418-424
- Calabresi 2014** Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappiello L, Rosenstiel P, Lublin FD. 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
- Calabresi 2014a** Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet Neurology* 2014; 13(7):657-665
- ChPL MAVENCLAD® 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mavenclad z dnia 05.02.2018r. MAVENCLAD® - EMEA/H/C/004230 -IA/0001
Data ostatniego dostępu: 08.05.2018r.
- Cohen 2010** Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):402-415
- Cohen 2012** Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380(9856):1819-1828
- Cohen 2013** Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Haring DA, Francis G. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8):2023-2032
- Cohen 2015** Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani M P, Oberyé J, Van Den Tweel E, Mulder R, Koper N, Voortman G, Barkhof F, Giovannoni G, Radül E W, Völp A. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015; 72:1433-1441
- Coles 2008** Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17):1786-1801
- Coles 2012** Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380(9856):1829-1839
- Comi 2001** Comi G, Filippi M, Wolinsky J S. 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. *Ann Neurol* 2001; 49:290-297
- Comi 2010** Comi G, O'Connor P, Montalban X, et al., for the FTY720D2201 Study Group. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler* 2010; 16: 197-

- Comi 2013** Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett AC, Vigiotta V, Greenberg SJ. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol* 2013; 260(4):1136-1146
- Comi 2016** Comi G, Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Soelberg-Soerensenn P, Vermersch P, Martin E, Dangond F, Rieckmann P. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Outcomes in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Cladribine Tablets: Results from the 120-Week Phase IIIb Extension of the CLARITY Study (P2.114). *Neurology*. 2016;86(16 Supplement). http://www.neurology.org/content/86/16_Supplement/P2.114.abstract.
- Comi 2017** Comi G, Patti F, Rocca M A, Mattioli F C, Amato M P, Gallo P, Centonze D, Pozzilli C, Saccà F, Bergh F T, Bartezaghi M, Turrini R, Filippi M, Patti F, Chisari C G, Marfia G A, Centonze D, Morra V B, Capra R, Pozzilli C, Bianchi V, Ghezzi A, Roscio M, Comi G, Sangalli F, Pietrolongo E, Francia A, Danni M C, Nocentini U, Bramanti P, Tedeschi G, Maimone D, Grimaldi L M E, Scarpini E A, Uccelli A, Amato M P, Rottoli M, Ruggieri S, Trojano M, Bergamaschi R, Bergh F T, Buttmann M, Rieckmann P, Safavi A. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017; 264:2436-2449
- Comi 2018** Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Adeniji A K, Dangond F, Giovannoni G. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1756285617753365
- Confavreux 2012** Confavreux C, Twyman CL, Arnold D, Cohen J, Coles AJ, Fox EJ, Hartung H-P, Havrdova E, Selmaj K, Weiner H, Miller T, Lake SL, Margolin DH, Panzara M, Compston A. Efficacy of alemtuzumab in relapsingremitting multiple sclerosis (RRMS) patients with highly active disease despite therapy. *Eur J Neurol* 2012; 19:88
- Confavreux 2014** Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman M S, Miller A E, Olsson T P, Wolinsky J S, Bagulho T, Delhay J L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:247-256
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Cook 2011** Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Vigiotta V, Musch B, Greenberg SJ. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 2011; 17(5):578-593
- Cook 2016** Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sørensen P, Vermersch P, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G. Slowing of Disability Progression Based on 6-Month Confirmed EDSS in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Cladribine Tablets in the CLARITY Study: A Post-Hoc Subgroup Analysis (P3.058). *Neurology*. 2016;86 (16 Supplement):P3.058.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.neurology.org/content/86/16_Supplement/P3.058
- Członkowska 2017** Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
- De Stefano 2010** De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, Blevins G, Drulovic J, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(7):888-892

- De Stefano 2012** De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci* 2012; 312(1-2):97-101
- De Stefano 2018** De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G, Sormani M P. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler* 2018; 24:222-226
- Derfuss 2015** Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(9):1687-1691
- Devonshire 2012** Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, Häring DA, Francis G, Kappos L. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012
- Dias 2016** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU technical support document 2: generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. Wrzesień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/mpes/mtc/>. Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2017 r.
- Duquette 1993** Duquette P, Girard M, Despault L, DuBois R, Knobler RL, Lublin FD, Kelley L, Francis GS, Lapierre Y, Antel J, Freedman M, Hum S, Greenstein JI, Mishra B, Muldoon J, Whitaker JN, Evans BK, Layton B, Sibley WA. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *NEUROLOGY* 1993; 43(4 I):655-661
- Durelli 2002** Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet (london, england)* 2002; 359(9316):1453-1460
- Ebers 1998** 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 (london, england)* 1998; 352(9139):1498-1504
- EMA 2015** European Medicines Agency. 26 March 2015, EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf
- EMA 2017** European Medicines Agency. 22 June 2017, EMA/435731/2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Mavenclad, International non-proprietary name: cladribine. Procedure No. EMEA/H/C/004230/0000.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004230/WC500234563.pdf
- Etamadifar 2006** Etamadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(5):283-287
- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Cladribine. Up to Oct 2017.
Dostępne on-line pod adresem:

<https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>.

Data ostatniego dostępu: 15.04.2018 r.

- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15:63.
- Fazekas 1999** Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:448-56.
- Fox 2012** Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1087–1097.
- Giovannoni 2010** Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):416-426
- Giovannoni 2011** Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10(4):329-337
- Giovannoni 2017** Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji A K, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2017;1352458517727603
- Giovannoni 2018** Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Hicking C, Vermersch P. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018 Apr 1;1352458518771875. doi: 10.1177/1352458518771875.
- Gold 2011** Gold R. Oral therapies for multiple sclerosis: a review of agents in phase III development or recently approved. *CNS Drugs*. 2011;25(1):37-52. doi:10.2165/11539820-000000000-00000.
- Gold 2012** Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098–1107.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hutchinson 2009** Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256(3):405-415
- IFNB MS 1995** 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
- Jacobs 1995** Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler* 1995; 1(2):118-135
- Jacobs 1996** Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for dis-

- ease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3):285-294
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Johnson 1995** Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, Myers L W, Panitch H S, Rose J W, Schiffer R B, Vollmer T, Weiner L P, Wolinsky J S, Bird S J, Kolson D L, Gonzalez-Scarano F, Brennan D, Mandler R N, Rosenberg G A. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1268-1276
- Johnson 1998** Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, Myers L W, Panitch H S, Rose J W, Schiffer R B, Vollmer T, Weiner L P, Wolinsky J S. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-708
- Kalincik 2017** Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, Lechner-Scott J, Lugaresi A, Prat A, Girard M, Duquette P, Grammond P, Solaro C, Grand'Maison F, Hupperts R, Prevost J, Sola P, Ferraro D, Terzi M, Butler E, Slee M, Kermode A, Fabis-Pedrini M, McCombe P, Barnett M, Shaw C, Hodgkinson S, Butzkueven H. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon beta for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017:1352458517728812
- Kappos 2010** Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):387-401
- Kappos 2011** Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2011; 378(9805):1779-1787
- Kappos 2016** Kappos L, Radue EW, Chin P, Ritter S, Tomic D, Lublin F. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2):354-360
- ocena czasu pojawienia się pierwszej odpowiedzi na leczenie (klinicznej i MRI) na podstawie danych z obu FREEDOMS
- Khan 2013** Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73:705-713
- Knobler 1993** Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, Grant-Gorsen SV, Muldoon J, Marcus SG, Wallenberg JC, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 1993; 13(5):333-340
- Krieger 2014** Krieger S, Lubetzki C, Palmer J, Margolin DH. Alemtuzumab reduces disease activity in treatment-naive patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(1):106-107
- Kurtzke 1983** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444. doi:10.1212/WNL.33.11.1444.
- Lindsey 2012** Lindsey J W, Scott T F, Lynch S G, Cofield S S, Nelson F, Conwit R, Gustafson T, Cutter G R, Wolinsky J S, Lublin F D. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1:81-86
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Lublin 2013** Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple

sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(3):327-340

- Merck 2017** Merck receives approval (updated registration) for Mavenclad (Cladribine tablets) in Australia.
Dostępne pod adresem: <https://www.prnewswire.com/news-releases/merck-receives-approval-updated-registration-for-mavenclad-cladribine-tablets-in-australia-300568331.html> Data ostatniego dostępu: 30 maja 2017 r.
- Merck 2018** <https://www.merckneurology.com/en/mavenclad/safety/evidence.html>
Data ostatniego dostępu : 5 czerwca 2018
- Mikol 2008** Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag B. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [RE-GARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10):903-914
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Mokhber 2014** Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Rao SM, Khorram B, Sahraian MA, Foroghi poor M, Gharavi MM, Kakhi S, Nikkiah K, Azarpazhooh MR. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial. *J Neurol Sci* 2014; 342(1-2):16-20
- Mokhber 2015** Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Khorram B, Modares Gharavi M, Kakhi S, Khallaghi H, Azarpazhooh MR. Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2015; 69(10):649-657
- Muir 2011** Muir VJ, Plosker GL. Cladribine tablets: in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25(3):239-249. doi:10.2165/11204740-000000000-00000.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- NICE 2017** National Institute For Health And Care Excellence 2017. Single Technology Appraisal. Cladribine tablets for treating relapsingremitting multiple sclerosis [ID64]. Committee Papers.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag392/documents/committee-papers>
- NICE 2017a** National Institute For Health And Care Excellence. Final appraisal determination. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. October 2017.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag392/documents/final-appraisal-determination-document>
- O'Connor 2006** O'Connor P W, Li D, Freedman M S, Bar-Or A, Rice G P A, Confavreux C, Paty D W, Stewart J A, Scheyer R. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66:894-900
- O'Connor 2009** O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al, for the BEYOND Study Group. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009;8:889-897.

- O'Connor 2011** O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365: 1293–1303.
- Pakpoor 2015** Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6):e158. doi:10.1212/NXI.000000000000158.
- Phillips 2011** Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, O'Connor PW, Polman CH, Willoughby E, Aschenbach W, Pace A, Hyde R, Munschauer FE. 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. *Mult Scler* 2011; 17(8):970-979
- Polman 2006** Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9):899-910
- Rammohan 2012** Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1:49-54
- Saida 2012** Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tang D, Zhang-Auberson L, Kira J. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(9):1269-1277
- Saida 2017** Saida T, Kira JI, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, Tibung JT, Lucas N, Subramanyam M. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 11:25-31
- Saida 2017a** Saida T, Kira J-I, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N, Dong Q, Tibung JT. Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. *Neurol Ther* 2017; 6(1):153-159
- Schwid 2005** Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, Panitch H, Goodin D, Li D, Chang P, Francis G. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62(5):785-792
- Schwid 2007** Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9):2031-2048
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management*. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.

- Siddiqui 2017** Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. November 2017;1-11. doi:10.1080/03007995.2017.1407303.
- Singer 2012** Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddlestone J, Bennett R, Dangond F. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon-1a versus subcutaneous interferon-1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC neurology* 2012; 12:154
- Stępień 2013** Stępień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dabrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. Effects of interferon beta-1a and interferon beta-1b monotherapies on selected serum cytokines and nitrite levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Neuroimmunomodulation* 2013; 20(4):213-222
- Vermersch 2014** Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20:705–716.
- Vickrey 1995** Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument.
Dostęp on-line pod adresem:
[https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-\(MSQOL-54\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-(MSQOL-54))
- Vollmer 2014** Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261(4):773-783
- Ware 1998** Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* Vol. 51, No. 11, pp. 903-912, 1998.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- WHO-UMC 2018** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Cladribine.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>.
Data ostatniego dostępu: 15.05.2018 r.
- Wingerchuk 2010** Wingerchuk D. Efficacy of alemtuzumab in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis patients in the CAMMS223 trial. *Mult Scler* 2010; 16(10):S141
- Wroe 2005** Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2005; 33(3):309-318
- Zintzaras 2012** Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2012;34(4):857-869.e9. doi:10.1016/j.clinthera.2012.02.018.