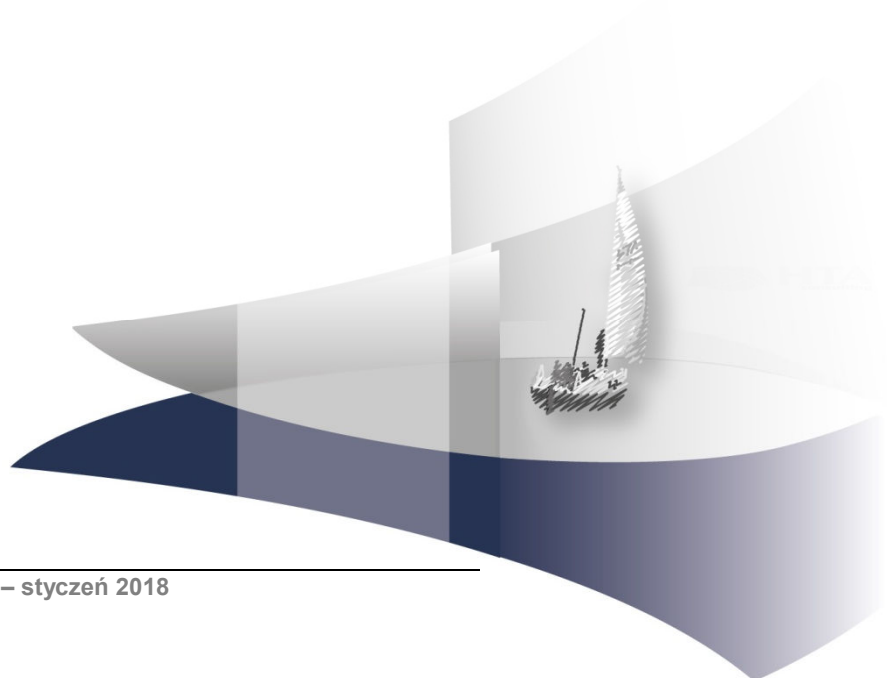
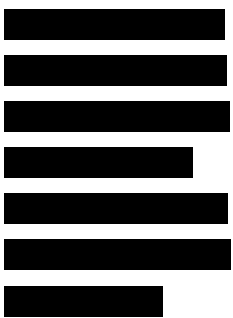


## **ANALIZA KLINICZNA**

### **ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®) W LECZENIU RZUTOWO- REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>KLUCZOWE INFORMACJE</b> .....	<b>12</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>15</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>19</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	19
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	19
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>21</b>
<b>3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>22</b>
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	22
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	22
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych .....	26
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	27
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	27
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....	28
3.5. Ekstrakcja danych .....	29
3.6. Analiza statystyczna.....	29
3.6.1. Porównanie bezpośrednie.....	29
3.6.2. Porównanie pośrednie .....	30
<b>4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>33</b>
4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	33
4.1.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej).....	33
4.1.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych) .....	36
<b>5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RANDOMIZOWANYCH</b> .....	<b>39</b>
5.1. Charakterystyka głównego badania klinicznego dla ALEM (CARE-MS II).....	39
5.2. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań randomizowanych uwzględnionych w porównaniu pośrednim .....	40
5.2.1. Metodyka .....	40
5.2.2. Populacja .....	48
5.2.3. Interwencja / Komparatory .....	53
5.2.4. Punkty końcowe .....	60
5.2.5. Podsumowanie .....	67

<b>6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ OBSERWACYJNYCH .....</b>	<b>68</b>
<b>7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>71</b>
7.1. Wyniki dla bezpośredniego porównania ALEM z IFNβ1a sc .....	71
7.1.1. Rzuty .....	72
7.1.2. Niepełnosprawność .....	75
7.1.3. Zmiany w obrazie MRI .....	78
7.1.4. Aktywność choroby .....	79
7.1.5. Jakość życia .....	80
7.1.6. Bezpieczeństwo .....	85
7.2. Wyniki analizy długoterminowej na podstawie danych z faz przedłużonych do badania CARE-MS II .....	90
<b>8. WYNIKI DLA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO ALEM Z FNG I NAT .....</b>	<b>101</b>
<b>9. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ .....</b>	<b>103</b>
<b>10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>114</b>
10.1. Alerty bezpieczeństwa .....	114
10.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych .....	117
10.3. Dane uzupełniające dotyczące bezpieczeństwa DMT .....	120
10.3.1. Alemtuzumab .....	120
10.3.2. Fingolimod .....	124
10.3.3. Natalizumab .....	128
<b>11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>132</b>
<b>12. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>139</b>
<b>13. OGRANICZENIA .....</b>	<b>142</b>
<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>144</b>
<b>15. Bibliografia .....</b>	<b>149</b>
<b>16. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>166</b>
16.1. Spis tabel .....	166
16.2. Spis wykresów .....	168
16.3. Spis rysunków .....	171
<b>ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH .....</b>	<b>172</b>
A.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej) – aktualizacja przeglądu Huelin 2017 .....	172
A.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych) .....	178
A.3. Przeszukanie pozostałych źródeł .....	181

<b>ANEKS B.</b>	<b>SZCZEGÓLWE ZESTAWIENIE BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ</b>	<b>184</b>
<b>ANEKS C.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ</b>	<b>192</b>
C.1.	Charakterystyka badań randomizowanych	192
C.1.1.	ALEM vs IFN $\beta$	192
C.1.2.	FNG vs PLC	199
C.1.3.	FNG vs IFN $\beta$	205
C.1.4.	NAT vs PLC	209
C.1.5.	TFN vs PLC	213
C.1.6.	TFN vs IFN $\beta$	219
C.1.7.	DMF vs PLC	221
C.1.8.	DMF vs GA	223
C.1.9.	GA vs PLC	225
C.1.10.	IFN $\beta$ vs GA	235
C.1.11.	IFN $\beta$ vs PLC	243
C.1.12.	PegIFN $\beta$ vs PLC	252
C.1.13.	IFN $\beta$ vs IFN $\beta$	254
C.2.	Charakterystyka badań obserwacyjnych	261
C.3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych	263
C.4.	Ocena wiarygodności badań kohortowych	273
C.5.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	274
<b>ANEKS D.</b>	<b>SZCZEGÓLWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO</b>	<b>277</b>
D.1.	Rzuty choroby	277
D.2.	Niepełnosprawność	278
D.3.	MRI	279
D.4.	Aktywność choroby	280
D.5.	Jakość życia	282
D.6.	Bezpieczeństwo ogólne	289
D.7.	Bezpieczeństwo szczególne	291
<b>ANEKS E.</b>	<b>WYNIKI METAANALIZY</b>	<b>305</b>
E.1.	Rzuty choroby	305
E.2.	Niepełnosprawność	306
E.3.	MRI	308

E.4. Aktywność choroby .....	308
E.5. Bezpieczeństwo ogólne .....	309
E.6. Bezpieczeństwo szczegółowe .....	311
<b>ANEKS F. WYNIKI PORÓWNANIA BEZPOŚREDNIEGO .....</b>	<b>320</b>
<b>ANEKS G. DANE WYJŚCIOWE ORAZ SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO METODĄ MTC .....</b>	<b>329</b>
G.1. ARR.....	329
G.2. Pacjenci wolni od rzutu MS.....	333
G.3. Pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów .....	337
G.4. Pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji .....	340
G.5. CDP-3.....	343
G.6. CDP-6.....	346
G.7. Utrata ogółem.....	349
G.8. Utrata z powodu AE .....	353
<b>ANEKS H. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....</b>	<b>358</b>
<b>ANEKS I. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>361</b>
<b>ANEKS J. BADANIA KLINICZNE W TOKU .....</b>	<b>395</b>
<b>ANEKS K. KODY DO MODELI WYKORZYSTANYCH DO PRZEPROWADZENIA MTC .....</b>	<b>396</b>
K.1. Dane opisujące częstotliwość zdarzeń .....	396
K.2. Dane binarne.....	398
<b>ANEKS L. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>400</b>
L.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane .....	400
L.2. Skala NOS – badania RWD .....	403
L.3. Skala AMSTAR II .....	405
L.4. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	408
<b>ANEKS M. UZUPEŁNIENIE ANALIZY KLINICZNEJ ZGODNIE Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>410</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAN</b>	Amerykańska Akademia Neurologii ( <i>American Academy of Neurology</i> )
<b>ACTH</b>	Kortykotropina ( <i>Adrenocorticotropic hormone</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>ALEM</b>	Alemtuzumab
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARR</b>	Roczna częstość rzutów ( <i>Annualized relapse rate</i> )
<b>AZA</b>	Azatiopryna
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BID</b>	Dwa razy na dobę ( <i>łac. Bis in die</i> )
<b>BP</b>	Bezpieczeństwo
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CDI-3</b>	Utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 3 mies. ( <i>Confirmed disease improvement for 3 months</i> )
<b>CDI-6</b>	Utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 6 mies. ( <i>Confirmed disease improvement for 6 months</i> )
<b>CDP-3</b>	Utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 mies. ( <i>Confirmed disease progression for 3 months</i> )
<b>CDP-6</b>	Utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 6 mies. ( <i>Confirmed disease progression for 6 months</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół ( <i>Clinically isolated syndrome</i> )

<b>CMSC</b>	Konsorcjum Ośrodków Stwardnienia Rozsianego ( <i>Consortium of Multiple Sclerosis Centers</i> )
<b>DAC</b>	Daklizumab
<b>DMF</b>	Fumaran dimetylu
<b>DMT</b>	Terapia modyfikująca przebieg choroby ( <i>Disease modifying therapy</i> )
<b>EAN</b>	Europejska Akademia Neurologii ( <i>European Academy of Neurology</i> )
<b>ECTRIMS</b>	Europejski Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym ( <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>EOD</b>	Co dwa dni ( <i>Every other day</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FNG</b>	Fingolimod
<b>GA</b>	Octan glatirameru <i>Glatiramer acetate</i>
<b>GD+</b>	Zmiana chorobowa ulegająca wzmocnieniu gadolinem
<b>H2H</b>	Porównanie bezpośrednie ( <i>Head to head</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IFN<math>\beta</math></b>	Interferon $\beta$
<b>Ig</b>	Immunoglobuliny
<b>ITP</b>	Immunologiczna plamica małopłytkowa ( <i>Idiopathic thrombocytopenic purpura</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )



<b>im</b>	Podanie domięśniowe ( <i>intramuscular</i> )
<b>iv</b>	Podanie dożylnie ( <i>intravenous</i> )
<b>LAQ</b>	Lakwinimod
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean difference</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>MP</b>	Metylprednizolon
<b>MRI</b>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego ( <i>Magnetic resonance imaging</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple sclerosis</i> )
<b>MSCF</b>	Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym ( <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> )
<b>MTC</b>	Metaanaliza sieciowa ( <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>MXN</b>	Mitoksantron
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NAT</b>	Natalizumab
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NEDA</b>	Brak aktywności choroby ( <i>No evidence of disease activity</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. ( <i>Number Needed To Treat</i> )

<b>NOS</b>	Skala do oceny badań obserwacyjnych ( <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie
<b>NSAIDs</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne ( <i>Non steroidal anti-inflammatory drugs</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OCR</b>	Okrelizumab
<b>OD</b>	Raz dziennie ( <i>Once daily</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>OW</b>	Raz na tydzień ( <i>Once weekly</i> )
<b>PegIFN<math>\beta</math></b>	Pegylowany interferon $\beta$
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PML</b>	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa ( <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> )
<b>po</b>	Podanie doustne ( <i>Per os</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Primary progressing multiple sclerosis</i> )
<b>PrL</b>	Program Lekowy
<b>PS</b>	Przegląd systematyczny
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )

<b>RES</b>	Szybko rozwijająca się postać stwardnienia rozsianego ( <i>Rapidly evolving severe multiple sclerosis</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i> )
<b>RTX</b>	Rytuksymab
<b>RWD</b>	Badanie efektywności rzeczywistej ( <i>Real-world data</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>sc</b>	Podanie podskórne ( <i>subcutaneous</i> )
<b>SIP</b>	Siponimod
<b>SK</b>	Skuteczność
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Secondary progressing multiple sclerosis</i> )
<b>TFN</b>	Teryflunomid
<b>TIW</b>	Trzy razy w tygodniu ( <i>Three times a week</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## KLUCZOWE INFORMACJE

### Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa alemtuzumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS) po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

### Wnioski z analizy klinicznej

[Redacted text block containing clinical trial conclusions]

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

**Tabela 1.**  
**Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie <sup>a</sup>		Porównanie pośrednie <sup>b</sup>	
	ALEM vs IFNβ1a sc	ALEM vs FNG	ALEM vs NAT	
Roczna częstość rzutów	ALEM	ALEM	NS	
Pacjenci z rzutem MS	ALEM	nd	nd	
Pacjenci z rzutem wymagającym sterydów	ALEM	NS	NS	
Pacjenci wolni od rzutu	ALEM	ALEM	ALEM	
CDP-3	NS	ALEM	NS	
CDP-6	ALEM	ALEM	NS	
Niepełnosprawność w skali EDSS	ALEM	nd	nd	
Niepełnosprawność w skali MSFC	ALEM	nd	nd	
Pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2-zależnymi	ALEM	nd	nd	
Pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami GD+	ALEM	nd	nd	
Zmiana objętości frakcji miąższu mózgu	ALEM	nd	nd	
Pacjenci wolni od aktywności klinicznej i MRI choroby (NEDA)	ALEM	nd	nd	
Jakość życia wg kwestionariusza FAMS	ALEM	nd	nd	
Jakość życia wg kwestionariusza EQ-VAS	ALEM	nd	nd	
Jakość życia wg kwestionariusza SF-36 w komponentach	MCS	ALEM <sup>c</sup>	nd	nd
	PCS	ALEM	nd	nd
Utrata ogółem	ALEM	ALEM	ALEM	
Utrata z powodu AE	NS	NS	NS	

■ – istotna statystycznie przewaga ALEM; ■ – istotna statystycznie przewaga komparatora; ■ – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; nd – nie dotyczy

a) Wyniki dla populacji ogólnej badania CARE-MS II

b) Wynik dla populacji ogólnej pacjentów z RRMS.

c) W wybranych okresach obserwacji.

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu (Lemtrada®) w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

### ■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 2 odrębne przeglądy literatury. W pierwszym poszukiwano badań randomizowanych umożliwiających ocenę względnych efektów terapii pomiędzy alemtuzumabem a komparatorami (fingolimodem, natalizumabem), w tym badań umożliwiających utworzenie sieci na potrzeby porównania pośredniego MTC. Drugie przeszukanie ukierunkowano na odnalezienie badań opisujących efektywność rzeczywistą pomiędzy alemtuzumabem a wskazanymi komparatorami oraz opracowań wtórnych. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne).

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku systematycznego przeglądu literatury odnaleziono 35 badań RCT, w tym 3 badania porównujące alemtuzumab względem IFN $\beta$ 1a sc i 7 badań dedykowanych ocenie skuteczności komparatorów (fingolimod i natalizumab). Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję względem wybranych komparatorów uwzględniono również 25 badań umożliwiających utworzenie sieci przejść na potrzeby porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MTC.

Analiza efektywności alemtuzumabu została wykonana w oparciu o badanie CARE-MS II przeprowadzone wśród pacjentów uprzednio leczonych. Jednocześnie badanie CARE-MS II to jedyne badanie kliniczne przeprowadzone wśród pacjentów RRMS w całości dedykowane pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia DMT (badania kliniczne dla pozostałych opcji terapeutycznych zostały przeprowadzone w populacji uprzednio nieleczonej lub w populacji mieszanej pod względem wcześniejszej historii leczenia). Populacja badania CARE-MS II jest nieco szersza aniżeli populacja docelowa a najważniejsze rozbieżności dotyczyły liczby i stopnia nasilenia rzutu choroby, tym niemniej dostępne są wyniki dla subpopulacji „*highly active*”, której charakterystyka zbliżona jest do populacji docelowej. Dla głównego badania uwzględniono dodatkowo okres przedłużonej fazy badania (do 5 lat od zakończenia głównej części badania).

## ■ Wyniki analizy skuteczności

### Porównanie bezpośrednie ALEM z IFNβ1a sc

Wyniki analizy skuteczności w ramach porównania bezpośredniego w populacji ogólnej badania CARE-MS II wskazują na istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad IFNβ1a sc w zakresie punktów końcowych dotyczących:

- rzutów choroby:
  - **zmniejszenia rocznej częstości rzutów MS** (*Rate ratio* = 0,50 [0,41; 0,60]);
  - **zmniejszenia odsetka pacjentów z rzutem MS** (OR = 0,50 [0,35; 0,70], NNT = 6 [4; 12]);
  - **zmniejszenia odsetka pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów** (OR = 0,48 [0,33; 0,68], NNT = 7 [5; 12]);
  - **zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od rzutu** (HR = 0,53 [0,41; 0,69]);
- niepełnosprawności:
  - **redukcji ryzyka wystąpienia utrwalonej progresji przebiegu MS w czasie 6 mies.** (HR = 0,58 [0,38; 0,87]);
  - **zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia utrwalonej poprawy przebiegu MS w czasie 6 mies.** (HR = 2,57 [1,57; 4,20]);
  - **zmniejszenia stopnia niepełnosprawności w skali EDSS** (MD = -0,41 [-0,62; -0,20]) **oraz w skali MSFC** (MD = 0,12 [0,05; 0,19]);
- zmian w obrazowaniu MRI:
  - **zmniejszenia odsetka pacjentów z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2-zależnymi** (OR = 0,40 [0,28; 0,58], NNT<sub>104 tyg.</sub> = 5 [4; 8]);
  - **zmniejszenia odsetka pacjentów ze zmianami GD+ widocznymi w obrazie MRI** (OR = 0,34 [0,21; 0,54], NNT<sub>104 tyg.</sub> = 8 [5; 14]);
  - **redukcji zmian objętości frakcji mózgu** (p = 0,01);
- aktywności choroby:
  - **zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od aktywności klinicznej choroby** (OR = 2,12 [1,51; 2,98], NNT<sub>104 tyg.</sub> = 6 [4; 10]), **aktywności MRI** (OR = 2,44 [1,69; 3,53], NNT<sub>104 tyg.</sub> = 5 [4; 8]) **oraz aktywności klinicznej i MRI** (OR = 3,00 [1,87; 4,81], NNT<sub>104 tyg.</sub> = 6 [4; 9]);
- jakości życia:
  - **poprawy ogólnej oceny jakości życia wg kwestionariusza FAMS po 12 mies.** (MD = 5,6 [bd] p<0,05) i po 24 mies. (MD = 5,23 [1,21; 9,26], p<0,05)
  - **poprawy ogólnej oceny jakości życia EQ-VAS po 12 mies.** (MD = 3,9 [bd], p<0,01) i po 24 mies. (MD = 5,09 [2,21; 7,97], p<0,01).
  - **poprawy oceny jakości życia wg kwestionariusza SF-36 w komponencie MCS po 12 mies.** (MD = 1,9 [bd], p = 0,0184) **oraz w komponencie PCS po 12 mies.** (MD = 1,8 [bd], p = 0,0033) i po 24 mies. (MD = 1,86 [0,54; 3,19], p = 0,0052)

Wyniki uzyskane w subpopulacji „highly active” badania CARE-MS II były spójne z wynikami całego badania zarówno pod względem kierunku obserwacji (wykazano przewagę alemtuzumabu nad IFNβ1a sc), jak również pod względem wielkości efektu. Dodatkowo skuteczność terapii alemtuzumabem nie jest zależna od rodzaju wcześniejszego leczenia.



### **Porównanie pośrednie metodą MTC**

Wyniki porównania pośredniego metodą MTC wskazują, na istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad fingolimodem w zakresie rocznej częstości rzutów, odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS, a także odsetka pacjentów z utrwaloną progresją przebiegu MS w okresie 3 i 6 mies. Przewaga alemtuzumabu nad fingolimodem zaznaczała się także w odniesieniu do odsetka pacjentów utraconych z badania bez względu na przyczynę. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do odsetka pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów oraz utraty z badania z powodu AE.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że alemtuzumab cechuje się porównywalną skutecznością co natalizumab w odniesieniu do większości ocenianych parametrów. Przewagę alemtuzumabu nad natalizumabem odnotowano w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS. Dodatkowo stosowanie alemtuzumabu w porównaniu do natalizumabu wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem przerwania badania, przy zbliżonym ryzyku utraty z powodu AE.

Wartości parametru SUCRA dla wszystkich ocenianych punktów końcowych wskazują alemtuzumab jako opcję o najwyższym prawdopodobieństwie bycia najlepszą opcją terapeutyczną w porównaniu z fingolimodem i natalizumabem.

### **Wyniki analizy efektywności rzeczywistej**

Wyniki analizy efektywności rzeczywistej potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną alemtuzumabu wśród pacjentów z RRMS. Zebrane dane wskazują na przewagę alemtuzumabu nad fingolimodem w odniesieniu do rocznej częstości rzutów oraz prawdopodobieństwa niewystąpienia kolejnego rzutu. Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy alemtuzumabem i natalizumabem w żadnym z ocenianych punktów końcowych.

### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Alemtuzumabu u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu można uznać za terapię o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane raportowano u niemal wszystkich pacjentów leczonych alemtuzumabem, przy czym częstość występowania SAE była zbliżona do tej obserwowanej dla IFN $\beta$ 1a sc. Ponadto alemtuzumab w porównaniu do IFN $\beta$ 1a sc istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania lub utraty z badania.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały m.in. infekcje ogółem, zapalenie nosogardła, zapalenie dróg moczowych, zapalenie górnych dróg oddechowych, zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia tarczycy, zmęczenie, ból głowy. Zebrane dane wskazują, iż profil bezpieczeństwa alemtuzumabu w subpopulacji „*highly active*” jest zbliżony do obserwowanego w populacji ogólnej badania CARE-MS II.

### **Poszerzona analiza bezpieczeństwa**

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazały, że zarówno oceniana interwencja jak i komparatory obarczone są ryzykiem wystąpienia rzadkich i charakterystycznych dla każdej z nich zdarzeń niepożądanych. W przypadku alemtuzumabu komunikaty skierowane do fachowego personelu medycznego opisywały głównie ryzyko wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP), z kolei w przypadku fingolimodu były to: zaburzenia układu sercowo-naczyniowego oraz silna immunosupresja, w tym zakażenia oportunistyczne oraz

postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (PML), a w przypadku natalizumabu była to ostra martwica siatkówkowa i PML.

#### ■ Wnioski końcowe

[Redacted content]

## **1. WSTĘP**

### **1.1. Cel analizy klinicznej**

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu (Lemtrada®) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (szczegółową definicję populacji docelowej przedstawia Tabela 2).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych [1, 2].

### **1.2. Definicja problemu decyzyjnego**

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 2.

Tabela 2.  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej-schemat PICO

Obszar	Definicja
<p><b>Populacja</b></p>	<p>Populację docelową zgodną z brzmieniem proponowanego PrL stanowią pacjenci spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 18 roku życia;</li> <li>• rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozlanego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010);</li> <li>• pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub peg-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba i ciężkość rzutów:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</li> <li>○ 1 ciężki rzut po 6 mies. leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</li> </ul> </li> <li>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 mies., gdy stwierdza się jedno z poniższych:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ więcej niż 1 nowa zmiana Gd (+),</li> <li>○ więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul> <p><b>[W dalszej części analizy dla uproszczenia powyżej zdefiniowana populacja będzie nazywana populacją po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (populacja docelowa).</b></p>
<p><b>Oceniana interwencja</b></p>	<p><b>Alemtuzumab (Lemtrada®)</b> w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL obejmującym 2 początkowe kursy leczenia w postaci infuzji dożylniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pierwszy kurs</u> leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 60 mg),</li> <li>• <u>drugi kurs</u> leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 mies. po zakończeniu pierwszego kursu.</li> </ul> <p>W razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych kursów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>trzeci lub czwarty kurs</u>: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane najwcześniej 12 mies. po wcześniejszym kursie leczenia u pacjentów, u których stwierdzono aktywność choroby na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych.</li> </ul>
<p><b>Komparatory</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fingolimod (Gilenya®)</b> w dawce 0,5 mg na dobę stosowany doustnie;</li> <li>• <b>Natalizumab (Tysabri®)</b> w dawce 300 mg w podaniu dożylnym raz na 4 tyg.;</li> </ul>
<p><b>Analiza skuteczności</b></p> <p><b>Punkty końcowe</b></p>	<p><b>Porównanie bezpośrednie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty choroby (ARR, pacjenci z rzutem, pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów, pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji, pacjenci wolni od rzutów);</li> <li>• niepełnosprawność (utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDP-3 i CDP-6, utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDI-3 i CDI-6, zmiana stopnia niepełnosprawności w skalach EDSS i MSFC);</li> <li>• zmiany w obrazowaniu MRI (pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2, pacjenci ze zmianami Gd+, zmiana objętości ognisk T2, zmiana objętości frakcji mięszu mózgu);</li> <li>• aktywność choroby (pacjenci wolni od aktywności klinicznej choroby, pacjenci wolni od aktywności ocenianej w MRI, NEDA);</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).</li> </ul> <p><b>Porównanie pośrednie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty choroby (ARR, pacjenci wolni od rzutu MS, rzuty wymagające podania sterydów, rzuty wymagające hospitalizacji, rzuty z pow. kłaniami oraz rzuty z towarzyszącą zmianą EDSS);</li> <li>• niepełnosprawność (CDP-3 i CDP-6);</li> <li>• aktywność MRI oraz aktywność kliniczna choroby (NEDA);</li> </ul>
<p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p>	<p><b>Porównanie bezpośrednie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Porównanie pośrednie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata ogółem, utrata z powodu AE.</li> </ul>

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lemtrada® [3].

### **3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ**

#### **3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej**

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

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- analiza jakościowa i ilościowa wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

#### **3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 3).

Tabela 3.  
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z analizy klinicznej

Obszar	etap I (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ)	etap II (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ / ANALIZA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)
Kryteria włączenia	<p>Populację docelową zgodną z brzmieniem proponowanego PrL stanowią pacjenci spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 18 roku życia;</li> <li>• rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010);</li> <li>• pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub peg-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:               <ul style="list-style-type: none"> <li>a) liczba i ciężkość rzutów:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</li> <li>○ 1 ciężki rzut po 6 mies. leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</li> </ul> </li> <li>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 mies., gdy stwierdza się jedno z poniższych:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ więcej niż 1 nowa zmiana Gd (+),</li> <li>○ więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej podaną definicją), a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej lub w populacji ogólnej RRMS (bez względu na ciężkość choroby i historię wcześniejszego leczenia).</i></p>	
	Interwencja	<p><b>Alemtuzumab (Lemtrada®)</b> w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL obejmującym 2 początkowe kursy leczenia w postaci infuzji dożylniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pierwszy kurs</u> leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 60 mg),</li> <li>• <u>drugi kurs</u> leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 mies. po zakończeniu pierwszego kursu.</li> </ul> <p>W razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych kursów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>trzeci lub czwarty kurs</u>: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane najwcześniej 12 mies. po wcześniejszym kursie leczenia u pacjentów, u których <u>stwierdzono aktywność choroby na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych.</u></li> </ul>

Obszar	etap I (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ)	etap II (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ / ANALIZA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)
<b>Komparator</b>	<p><b>KOMPARATORY GŁÓWNE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fingolimod (Gilenya®) w dawce 0,5 mg na dobę stosowany doustnie;</li> <li>• Natalizumab (Tysabri®) w dawce 300 mg w podaniu dożylnym raz na 4 tyg.</li> </ul> <p><b>KOMPARATORY DODATKOWE – umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC (mixed treatment comparison):</b> Opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce w dawkach zgodnych z ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teryflunomid (Aubagio®) w dawce 14 mg na dobę stosowany doustnie,</li> <li>• Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w dawce 240 mg dwa razy na dobę stosowany doustnie,</li> <li>• Octan glatirameru (Copaxone®) w dawce 20 mg/ml w podaniu podskórnym raz dziennie oraz 40 mg/ml w podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu</li> <li>• Interferon β-1a (Rebif®) w dawce 44 µg w podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu,</li> <li>• Interferon β-1a (Avonex®) w dawce 30 µg w podaniu domięśniowym raz w tygodniu,</li> <li>• Interferon β-1b (Betaferon®, Extavia®) w dawce 250 µg w podaniu podskórnym co drugi dzień,</li> <li>• Pegylowany interferon β-1a (Plegridy®) w dawce 125 µg w podaniu podskórnym co 2 tyg., oraz</li> <li>• Placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fingolimod (Gilenya®) w dawce 0,5 mg na dobę stosowany doustnie;</li> <li>• Natalizumab (Tysabri®) w dawce 300 mg w podaniu dożylnym raz na 4 tyg.;</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty choroby (ARR, pacjenci z rzutem, pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów, pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji, pacjenci wolni od rzutów);</li> <li>• niepełnosprawność (utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDP-3 i CDP-6, utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDI-3 i CDI-6, zmiana stopnia niepełnosprawności w skalach EDSS i MSFC);</li> <li>• zmian w obrazowaniu MRI (pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2, pacjenci ze zmianami Gd+, zmiana objętości ognisk T2, zmiana objętości frakcji mięszu mózgu);</li> <li>• aktywność choroby (pacjenci wolni od aktywności klinicznej choroby, pacjenci wolni od aktywności ocenianej w MRI, NEDA);</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).</li> </ul> <p><b>PORÓWNANIE POŚREDNIE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty choroby (ARR, pacjenci wolni od rzutu MS, rzuty wymagające podania sterydów, rzuty wymagające hospitalizacji, rzuty z powłaniami oraz rzuty z towarzyszącą zmianą EDSS);</li> <li>• niepełnosprawność (CDP-3 i CDP-6);</li> <li>• aktywność MRI oraz aktywność kliniczna choroby (NEDA);</li> <li>• bezpieczeństwo terapii (utrata ogółem, utrata z powodu AE).</li> </ul>	<p><b>PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty choroby (ARR, pacjenci z rzutem, pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów, pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji, pacjenci wolni od rzutów);</li> <li>• niepełnosprawność (utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDP-3 i CDP-6, utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDI-3 i CDI-6, zmiana stopnia niepełnosprawności w skalach EDSS i MSFC);</li> <li>• zmiany w obrazowaniu MRI (pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2, pacjenci ze zmianami Gd+, zmiana objętości ognisk T2, zmiana objętości frakcji mięszu mózgu);</li> <li>• aktywność choroby (pacjenci wolni od aktywności klinicznej choroby, pacjenci wolni od aktywności ocenianej w MRI, NEDA);</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).</li> </ul>



Obszar	etap I (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ)	etap II (ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ / ANALIZA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia;</li> <li>• fazy przedłużone badań RCT dla ALEM</li> <li>• badania, w których okres interwencji <math>\geq</math> 24 tyg.</li> <li>• badania przeprowadzone u ludzi;</li> <li>• badania opublikowane w języku polskim lub angielskim;</li> <li>• badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania nieeksperymentalne, opisujące efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji w sposób bezpośredni ze wskazanymi komparatorami - NAT i/lub FNG;</li> <li>• przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem wskazanych komparatorów NAT i/lub FNG</li> <li>• badania przeprowadzone u ludzi;</li> <li>• badania opublikowane w języku polskim lub angielskim;</li> <li>• badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja mieszana (zdefiniowana jako RRMS&lt;80%) obejmująca różne postacie MS oraz brak danych dla podgrupy;</li> <li>• dawkowanie leków niezgodne z ChPL;</li> <li>• badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego (abstraku i/lub posteru).</li> </ul>	-

### 3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Przeprowadzono 2 oddzielne przeszukania źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została ukierunkowana na odnalezienie badań randomizowanych, umożliwiających porównanie alemtuzumabu ze wskazanymi opcjami terapeutycznymi – fingolimodem i natalizumabem. Z kolei druga strategia została ukierunkowana na odnalezienie opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań opisujących efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji w porównaniu do wskazanych komparatorów. [REDACTED]

Wyszukiwanie doniesień naukowych dla obu etapów przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Oba przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej zostały przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorom. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania ukierunkowana na ocenę efektywności klinicznej (etap I) obejmowała doniesienia naukowe uwzględnione w opracowaniu Huelin 2017 oraz doniesienia zidentyfikowane w wyniku aktualizacyjnego wyszukiwania ww. opracowania a więc prace opublikowane począwszy od 1 stycznia 2016 roku. Z kolei strategia wyszukiwania ukierunkowana na ocenę efektywności rzeczywitej i identyfikację przeglądów systematycznych (etap II) obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (MMo). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

### 3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
  - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
  - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
  - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
  - ECTRIMS (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*),
  - CMSC (*Consortium of Multiple Sclerosis Centers*),
  - EAN (*European Academy of Neurology*),
  - AAN (*American Academy of Neurology*),
  - ACTRIMS (*American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*),
  - ANA (*American Neurological Association*),
  - ENS (*European Neurological Society*), EFNS (*European Federation of Neurological Societies* – obecnie dostępne w ramach zasobów EAN),
- Strony internetowe producentów leków (Biogen, Sanofi, Merck, Bayer, Novartis, Teva Pharmaceuticals, Alvogen, Roche, Active Biotech),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, MHRA).

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono 12 grudnia 2017 roku. Następnie 13 lutego 2018 roku przeprowadzono powtórne przeszukanie głównych baz informacji medycznej, celem weryfikacji aktualności uzyskanych rezultatów.

### 3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród trzech analityków (AZ, KC, OK). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego

z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (RP). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

### 3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [5], która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia pacjentów i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech kategorii: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko [5]. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks K).

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych oceniających efektywność rzeczywistą przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) [6], według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt., a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt.),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub większej liczby czynników (0–2 pkt.),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt.) lub narażenia (0–3 pkt.).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, status sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [7].

### 3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (AZ) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (L.4). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (ARS). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (RP).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych, w tym także przeglądu systematycznego [REDACTED].

### 3.6. Analiza statystyczna

#### 3.6.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania alemtuzumabu z komparatorami dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (OR lub *Rate ratio*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*), a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. CDP, CDI) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono wartości średnich. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, tj. wyniki dla populacji ITT, a w przypadku ich braku korzystano z innych dostępnych rezultatów. We wszystkich przypadkach wyniki prezentowano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w publikacjach źródłowych.

Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych oszacowano na potrzeby niniejszej analizy klinicznej chyba, że podano inaczej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 3.6.2. Porównanie pośrednie

### 3.6.2.1. Zasada ogólna

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

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

### 3.6.2.2. Model statystyczny

W niniejszej analizie korzystano ze standardowych modeli MTC opublikowanych przez NICE [8]. W zależności od typu ocenianego punktu końcowego wykorzystywano następujące modele:

- Dane opisujące częstotliwość zdarzeń (ARR) – model wykorzystujący logarytmiczną funkcję wiążącą i rozkład prawdopodobieństwa Poissona,
- Dane typu czas do wystąpienia zdarzenia (CDP) – model wykorzystujący identycznościową funkcję wiążącą i normalny rozkład prawdopodobieństwa,
- Dane dychotomiczne (np. rzuty wymagające hospitalizacji) – model wykorzystujący logitową funkcję wiążącą i dwumianowy rozkład prawdopodobieństwa.

### 3.6.2.3. Dane wejściowe

#### Dane opisujące częstotliwość zdarzeń (ARR)

Dla każdego z ramion poszczególnych badań dane wejściowe do modelu obejmują:

- Całkowitą liczbę zdarzeń ( $r$ ),
- Łączny czas ekspozycji wyrażony w pacjentolatach ( $e$ ).

W przypadku, gdy powyższe wartości nie były raportowane w badaniu estymowano je na podstawie dostępnych danych, w tym: średniorocznej częstości zdarzeń (ARR), długości okresu obserwacji, liczebności populacji ITT.

### Dane typu czas do wystąpienia zdarzenia (CDP)

Dla każdego z badań dane wejściowe do modelu obejmują:

- Logarytm naturalny ilorazu hazardów (lnHR) dla porównania pomiędzy interwencjami,
- Błąd standardowy lnHR (SE(lnHR)).

W przypadku badań raportujących CDP jedynie w postaci prawdopodobieństwa zdarzenia w każdej z grup ( $p = \frac{n}{N}$ ) wartości lnHR oraz SE(lnHR) estymowano według poniższych wzorów:

$$\ln HR_{i,j} = \ln(-\ln(1 - p_i)) - \ln(-\ln(1 - p_j))$$

$$SE(\ln HR) = \sqrt{\left[\frac{-1}{(1 - p_i) \ln(1 - p_i)}\right]^2 \frac{p_i(1 - p_i)}{N_i} + \left[\frac{-1}{(1 - p_j) \ln(1 - p_j)}\right]^2 \frac{p_j(1 - p_j)}{N_j}}$$

### Dane dychotomiczne (rzuty wymagające hospitalizacji)

Dla każdego z ramion poszczególnych badań dane wejściowe do modelu obejmują:

- całkowitą populację pacjentów leczonych daną interwencją w badaniu (N),
- liczbę pacjentów doświadczających zdarzenia w danym ramieniu (n).

W przypadku, gdy powyższe wartości nie były raportowane w badaniu obliczano je na podstawie dostępnych danych, w tym: ryzyka zdarzenia, liczebności populacji ITT.

#### 3.6.2.4. Kryteria wyboru modelu

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC, (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Model DIC opiera się na pojęciu entropii, w efekcie oferując miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją, a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Mając zestaw danych, możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich. Wyboru właściwego modelu statystycznego w porównaniu pośrednim MTC dokonywano w oparciu o najniższą uzyskaną wartość parametru DIC [9].

Rankingowanie leków przeprowadzono zgodnie z wartością parametru SUCRA, którego wyższa wartość oznacza wyższą pozycję leku pod względem skuteczności [10].

Efektywność ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich miar efektów (lnHR, lnOR oraz lnRateRatio) i ich 95% przedziałów wiarygodności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki wylosowanej z rozkładu *a posteriori*.

#### **3.6.2.5. Oprogramowanie**

W niniejszej analizie korzystano ze standardowych modeli MTC opublikowanych przez NICE, które zaimplementowano do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayesowskich [8, 11]. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie (Aneks K).



## 4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

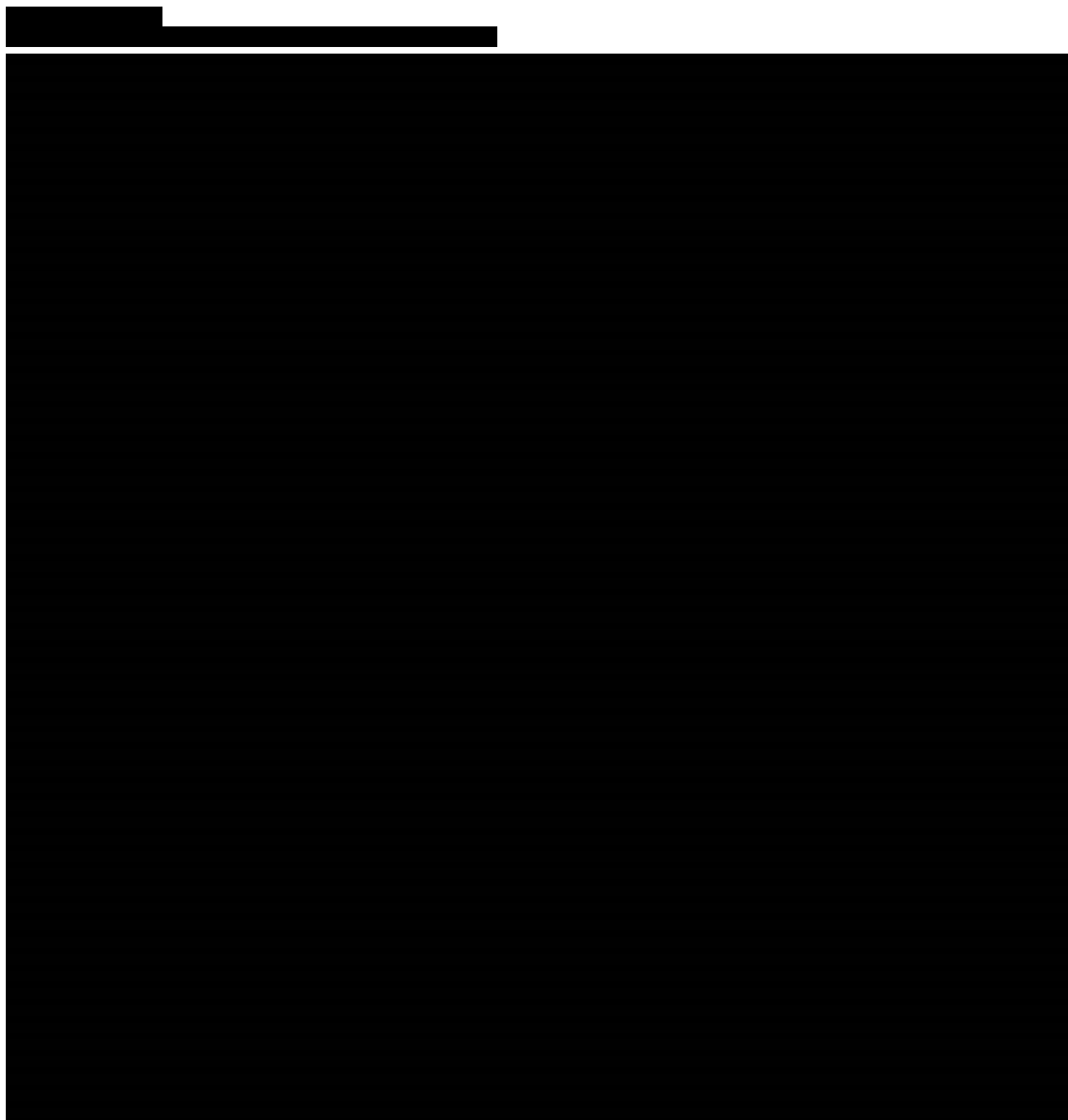
### 4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

#### 4.1.1. Etap I (Analiza efektywności klinicznej)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowych odnaleziono łącznie **4 490** pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostały **4 317** pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **575** publikacji. Ostatecznie kryteria włączenia spełniło 35 badań RCT, które opisano w 243 publikacjach. Wśród zakwalifikowanych prac dostępne były:

- 3 badania dotyczące alemtuzumabu (CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II)
- 5 badań dotyczących fingolimodu (FREEDOMS, FREEDOMS II, Japanese Phase II Study, TRANSFORMS, GOLDEN)
- 2 badania dotyczące natalizumabu (AFFRIM, Saida 2017) oraz
- 25 badań dla pozostałych opcji terapeutycznych, których badania umożliwiały utworzenie sieci przejść na potrzeby porównania pośredniego metodą MTC.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1) oraz tabelę (Tabela 4) z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej. W Aneksie przedstawiono szczegółową tabelę z publikacjami uwzględnionymi w analizie klinicznej (Aneks B) oraz badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia (Aneks I).



a) Jako inne źródła rozumiano 2 861 pozycji zidentyfikowanych w ramach przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznych oraz 4 dodatkowe pozycje odnalezione w ramach aktualizacyjnego przeszukania baz informacji medycznej dla badań RCT, pokrywającego okres od ostatniego przeszukania (13 luty 2018 r.) do dnia złożenia wnsioku (6 kwietnia 2018 r.)

**Tabela 4.**  
Zestawienie badań RCT włączonych do niniejszej analizy klinicznej

Porównanie	Badanie	Publikacja główna	Ref.
<b>Alemtuzumab</b>			
ALEM vs IFNβ1a sc	CAMMS223	Coles 2008	[12–23]
	CARE-MS I	Cohen 2012	[24–52]
	CARE-MS II	Coles 2012c	[53–89, 46, 47, 90–106]
<b>Fingolimod</b>			
FNG vs PLC	FREEDOMS	Kappos 2010	[107–116]
	FREEDOMS II	Calabresi 2014	[117–126]
	Japanese Phase II Study	Saida 2012	[127–133]
FNG vs IFNβ1a im	TRANSFORMS	Cohen 2010a	[134–141]
FNG vs IFNβ1b	GOLDEN	Comi 2017	[142–144]
<b>Natalizumab</b>			
NAT vs PLC	AFFIRM	Polman 2006	[145–152]
	Saida 2017	Saida 2017a	[153–156]
<b>Teryflunomid</b>			
TFN vs PLC	Teri in MS	O'Connor 2006	[157]
	TOWER	Confavreux 2014	[158–163]
	TEMSO	O'Connor 2011	[164–173]
TFN vs IFNβ1a sc	TENERE	Vermersch 2014	[174–176]
<b>Fumaran dimetylu</b>			
DMF vs PLC	DEFINE	Gold 2012	[177–186]
DMF vs GA20 vs PLC	CONFIRM	Fox 2012b	[180, 187–194]
<b>Octan glatirameru</b>			
GA20 vs PLC	Bornstein 1987	Bornstein 1987	[195]
	Copolymer 1 MS Study Group	Johnson 1995	[196]
	European/Canadian GA Study	Comi 2001	[197, 198]
GA40 vs PLC	GATE	Cohen 2015	[199–203]
GA20 vs IFNβ1a sc	GALA	Khan 2013	[204–206]
GA20 vs IFNβ1a im	REGARD	M kol 2008	[207, 208]
GA20 vs IFNβ1a im	CombiRX	Lublin 2013	[209–211]
GA20 vs IFNβ1b	BEYOND	O'Connor 2009	[212, 213]
GA20 vs IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	Calabrese 2012	Calabrese 2012	[214]
<b>IFNβ</b>			
IFNβ1a im vs PLC	BRAVO	Vollmer 2014	[215–217]
	MSCRG	Jacobs 1996	[218–220]

Porównanie	Badanie	Publikacja główna	Ref.
	Ocrelizumab Phase II	Kappos 2011	[221–223]
IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1a <i>sc</i>	EVIDENCE	Panitch 2002	[224–233]
IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	INCOMIN	Durelli 2002	[234, 235]
	Stępień 2013	Stępień 2013	[236]
IFNβ1a <i>sc</i> vs PLC	PRISMS	Ebers 1998	[237–240]
IFNβ1a <i>sc</i> IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	Etemadifar 2006	Etemadifar 2006	[241]
IFNβ1b vs PLC	IFNβ MS Study	Duquette 1993	[242–244]
PegIFNβ1a vs PLC	ADVANCE	Calabresi 2014	[245–255]

#### 4.1.2. Etap II (Analiza efektywności rzeczywistej / Opracowań wtórnych)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2 473 pozycje bibliograficzne, z czego po usunięciu duplikatów pozostało **2 319** pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **89** publikacji. Ostatecznie kryteria włączenia spełniło **1 badanie** obserwacyjne (3 publikacje) opisujące efektywność praktyczną (RWD – *Real Word Data*) alemtuzumabu względem wskazanych komparatorów (Kalincik 2017) oraz **12 opracowań wtórnych**.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 2) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 5). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Aneks I).

[Redacted text]

[Redacted text]

**Tabela 5.**  
**Badania (RWD i przeglądy systematyczne) włączone do analizy klinicznej**

<b>Badanie</b>	<b>Publikacja główna</b>	<b>Ref.</b>
<b>Badania RWD</b>		
<b>Kalincik 2017</b>	Kalinc k 2017a	[256–258]
<b>Przeglądy systematyczne</b>		
<b>Huelin 2017</b>	Huelin 2017	[4]
<b>Tramacere 2015</b>	Tramacere 2015	[259]
<b>Zintzaras 2012</b>	Zintzaras 2012	[260]
<b>Fogarty 2016</b>	Fogarty 2016	[261]
<b>Wingerchuck 2014</b>	Wingerchuck 2014	[262]
<b>Merkel 2017</b>	Merkel 2017	[263]
<b>Torkildsen 2016</b>	Torkildsen 2016	[264]
<b>Mendes 2016</b>	Mendes 2016	[265]
<b>Siddiqui 2017</b>	Siddiqui 2017	[266]
<b>Weideman 2017</b>	Weideman 2017	[267]
<b>Hamidi 2018</b>	Hamidi 2018	[268]
<b>Tran 2013</b>	Tran 2013	[269]

## 5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RANDOMIZOWANYCH

### 5.1. Charakterystyka głównego badania klinicznego dla ALEM (CARE-MS II)

Główne badanie kliniczne dedykowane ocenie skuteczności alemtuzumabu w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii – CARE-MS II zaprojektowano jako wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną w układzie grup równoległych. W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy z uwagi na odmienny schemat dawkowania ocenianych interwencji, brak możliwości wprowadzenia PLC imitującego w sposób efektywny komparator, tj. właściwości strzykawkę z IFN $\beta$ 1a oraz odmienny profil bezpieczeństwa obu interwencji, charakterystyczny dla każdej z nich. Zastosowano natomiast zaślepienie osób oceniających wyniki. Badanie CARE-MS II ukierunkowano na wykazanie różnic pomiędzy terapiami – testowano hipotezę *superiority*.

W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym RRMS (wg kryteriów McDonald) po niepowodzeniu terapii DMT (IFN $\beta$  lub GA). Do badania włączano pacjentów z  $\geq 2$  udokumentowanymi rzutami w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, w tym  $\geq 1$  rzutem choroby w ciągu roku poprzedzającego badanie oraz z wyjściowym EDSS 0-5,5 pkt. W ramach subpopulacji „*highly active*” wyodrębniono grupę pacjentów z udokumentowanymi  $\geq 2$  rzutami w ciągu roku. Do badania włączono 628 pacjentów, z czego 143 pacjentów stanowiło subpopulację „*highly active*”.

Średni wiek pacjentów wynosił ok. 35 lat, a mężczyźni stanowili ok. 35% badania. Średni czas trwania choroby wynosił ok. 4 lata. Wyjściowa liczba rzutów wynosiła wśród pacjentów średnio 1,6, a wynik EDSS – ok. 2,7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w subpopulacji „*highly active*” poza parametrami typowymi dla wysokiej aktywności choroby tj. liczbą rzutów klinicznych (ok. 2,4) jest spójna z charakterystyką populacji całego badania CARE-MS II.

W ramach leczenia pacjenci otrzymywali alemtuzumab w dawce 12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym w dwóch cyklach leczenia – przez 5 kolejnych dni w pierwszym mies. i przez 3 kolejne dni po 12 mies. – oraz IFN $\beta$ 1a w dawce 44  $\mu$ g podawany podskórnie trzy razy w tygodniu przez cały okres badania. W badaniu dopuszczono stosowanie kointerwencji, w tym leków antyhistaminowych lub przeciwgorączkowych. Dodatkowo pacjenci przyjmujący alemtuzumab otrzymywali acyklowir jako profilaktykę zakażeń wirusem *Herpes*, a podczas infuzji zarówno alemtuzumabu jak i IFN $\beta$ 1a sc – premedykację w postaci metyloprednizolonu. Okres obserwacji wynosił 104 tyg. Pacjenci z badania CARE-MS II po zakończeniu fazy randomizowanej mieli możliwość uczestniczenia w przedłużonej fazie badania.

W badaniu CARE-MS II I-rzędowy punkt końcowy oceniano roczną częstość rzutów oraz odsetek pacjentów z utrwaloną progresją przebiegu MS w czasie 6 mies. Ponadto w badaniu oceniano inne punkty końcowe, które odnosiły się do rzutów choroby, niepełnosprawności, zmian w obrazowaniu

MRI, aktywności choroby, a także jakości życia i bezpieczeństwa terapii. Wyniki analizowano w populacji mITT tj. wśród pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku.

Poniżej podsumowano najważniejsze informacje odnośnie charakterystyki wyjściowej pacjentów badania CARE-MS II oraz subpopulacji „*highly active*” (Tabela 6). Pozostałe informacje zawarto w tabelach (Tabela 7, Tabela 8, Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12).

**Tabela 6.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów badania CARE MS II oraz subpopulacji „*highly active*”

Badanie	RRMS [%]	Wcześniejsza terapia DMT [%]	Wiek [lata]	Mężczyźni [%]	Czas trwania choroby [lata]	Wyjściowa liczba rzutów			Wyjściowy EDSS [pkt]
						1 rok	2 lata	3 lata	
<b>ALEM vs IFN<math>\beta</math>1a sc</b>									
CARE-MS-II	100	100 vs 100	34,8 vs 35,8	34 vs 35	4,5 vs 4,7	1,7 vs 1,5	bd	bd	2,7 vs 2,7
HA CARE-MS II	100	100 vs 100	32,8 vs 34,1	34 vs 36	4,0 vs 4,2	2,4 vs 2,3	bd	bd	2,6 vs 2,7

## 5.2. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań randomizowanych uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W wyniku systematycznego przeglądu literatury odnaleziono 35 badań RCT spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Wśród odnalezionych prac dostępne były 3 badania porównujące w sposób bezpośredni alemtuzumab względem IFN $\beta$ 1a sc (CAMMS223, CARE-MS I i CARE-MS II). Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję względem wybranych komparatorów (fingolimod i natalizumab), konieczne jest przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Pozostałe 32 badania RCT zakwalifikowane do analizy stanowiły dostępne dowody naukowe dla FNG i NAT (łącznie 7 badań) lub zostały zakwalifikowane ze względu na możliwość utworzenia sieci przejść, umożliwiającej przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC.

Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego alemtuzumabu względem terapii opcjonalnych (fingolimod i natalizumab) na podstawie dostępnych doniesień naukowych została poprzedzona analizą homogeniczności tych badań, w zakresie metodyki, populacji, interwencji/komparatorów oraz zgodności analizowanych punktów końcowych.

### 5.2.1. Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. We wszystkich pracach opisano metodę randomizacji, z wyjątkiem 6 badań (GOLDEN, Teri in MS, Copolymer 1 MS Study Group, IFN $\beta$  MS Study, Etemadifar 2006, Stępień 2013), dla których nie podano informacji na ten temat. W większości prac zapewniono ukrycie kodu alokacji, natomiast w 9 badaniach (CAMMS223, GOLDEN, Teri in MS, Calabrese 2012, REGARD, IFN $\beta$  MS Study, MSCRG i Stępień 2013, Etemadifar 2006) nie podano informacji na ten



temat lub opis był niewystarczający, aby stwierdzić poprawność tego procesu. W jednej pracy (Bornstein 1987) kod alokacji pacjentów był znany asystentowi odpowiedzialnemu za dystrybucję leku oraz zbieranie danych. Podwójnego zaślepienia nie zastosowano w 14 pracach (CAMMS223, CARE-MS-I, CARE-MS-II, GOLDEN, TENERE, CONFIRM (dla porównania GA vs PLC), BEYOND, Calabrese 2012, REGARD, BRAVO, Ocrelizumab Phase II Study, Etemadifar 2006, EVIDENCE, INCOMIN). W przypadku badań klinicznych dotyczących alemtuzumabu (CAMMS223, CARE-MS I i CARE-MS II) zaślepienie pacjentów i lekarzy nie było możliwe z uwagi na odmienny schemat dawkowania ocenianych interwencji, brak możliwości wprowadzenia PLC imitującego w sposób efektywny komparator, tj. właściwości strzykawek z IFN $\beta$ 1a oraz odmienny profil bezpieczeństwa obu interwencji, charakterystyczny dla każdej z nich. Z kolei w badanie Bornstein 1987 opisano jako podwójnie zaślepienie, niemniej jednak nie podano informacji o metodzie zaślepienia, a przydział do grup był znany asystentowi odpowiedzialnemu za dystrybucję leku oraz zbieranie danych. W większości prac zastosowano zaślepioną ocenę wszystkich lub części ocenianych wyników. Wyjątek pod tym względem stanowią badania TEMSO, TOWER, Copolymer 1 MS Study Group, European/Canadian GA Study, Stępień 2013, w których przedstawiony opis w tym zakresie był niejasny oraz badanie Calabrese 2012, gdzie nie zastosowano zaślepienia osób oceniających wyniki. Wyniki oceny błędu systematycznego wg Cochrane dla włączonych badań przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Do badań włączono od 50 do 1 404 pacjentów (dane dla grup spełniających kryteria włączenia do analizy). Trzy badania przeprowadzono na małych liczebnie próbach, nie przekraczających łącznie 100 pacjentów (Saida 2017, Stępień 2013, Bornstein 1987). Okres interwencji wahał się od 24 tyg. (Saida 2017; Ocrelizumab Phase II) do 261 tyg. (IFN $\beta$  MS Study), przy czym w większości prac okres interwencji mieścił się w zakresie 52-104 tyg. Alemtuzumab podawany był w 2-3 cyklach przez 5 kolejnych dni w pierwszym mies. i przez 3 kolejne dni w 12 (i 24) mies., przy czym okres obserwacji wynosił od 2-3 lat. W trzech pracach (TOWER, TENERE, IFN $\beta$  MS Study, EVIDENCE) długość okresu interwencji była uzależniona od daty włączenia ostatniego pacjenta do badania, przy czym raportowano w nich m.in. dane w okresie leczenia, który nie przekraczał 36 mies.

Wszystkie prace ukierunkowano na wykazanie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (testowano hipotezę *superiority*). W badaniu GATE testowano dwie hipotezy: *equivalence* dla porównania GA (produkt leczniczy Copaxone) względem GA (lek generyczny) oraz *superiority* dla porównania obu grup GA względem PLC. W badaniu CONFIRM oceniano hipotezę *superiority* dla dwóch porównań względem placebo (DMF vs PLC, GA vs PLC), natomiast nie miało ono wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy DMF a GA. W 4 pracach nie podano informacji nt. testowanej hipotezy (BEYOND, Calabrese 2012, REGARD, Stępień 2013). We wszystkich badaniach wyniki analizowano dla populacji ITT (*intention to treat*) lub mITT (*modified ITT*). Populację mITT najczęściej stanowili wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku. Dodatkowo, dla punktów końcowych dotyczących zmian MRI, populację stanowili najczęściej wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę badanego leku oraz dla których był dostępny  $\geq 1$  wynik MRI *post-baseline*. W badaniach GATE, REGARD, European/Canadian GA Study,

BEYOND i GALA zebrane dane oceniano dodatkowo w ramach analizy PP (*per protocol*). Tylko w badaniu Stępień 2013 wszystkie zebrane dane analizowano wyłącznie z wykorzystaniem populacji PP.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 7) oraz w szczegółowej charakterystyce badań w Aneksie (C.1).

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie metodyki**

Badanie	Porównanie	RCT	Zaślepienie		Liczba pacjentów <sup>a</sup>	Okres leczenia [tyg.]	Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników	
			Pacjenci i lekarze	Ocena wyników				SK	BP
<b>ALEM vs IFNβ</b>									
CAMMS223	ALEM vs IFNβ1a sc	TAK	NIE	TAK	112 <sup>b</sup> vs 111	3 <sup>c</sup> vs 157	<i>Superiority</i>	ITT	ITT
CARE-MS-I	ALEM vs IFNβ1a sc	TAK	NIE	TAK <sup>d</sup>	376 <sup>e</sup> vs 187 <sup>e</sup>	2 <sup>f</sup> vs 104	<i>Superiority</i>	mITT	mITT
CARE-MS-II	ALEM vs IFNβ1a sc	TAK	NIE	TAK <sup>d</sup>	426 <sup>e</sup> vs 202 <sup>e</sup>	2 <sup>f</sup> vs 104	<i>Superiority</i>	mITT	mITT
<b>FNG vs PLC</b>									
FREEDOMS	FNG vs PLC	TAK	TAK	TAK	425 vs 418	104	<i>Superiority</i>	ITT	ITT
FREEDOMS II	FNG vs PLC	TAK	TAK	TAK	358 vs 355	104	<i>Superiority</i>	ITT	ITT
Japanese Phase II Study	FNG vs PLC	TAK	TAK	TAK	57 vs 57	26	<i>Superiority</i>	mITT	mITT
<b>FNG vs IFNβ</b>									
GOLDEN	FNG vs IFNβ1b	TAK	NIE	TAK	80 <sup>e</sup> vs 28 <sup>e</sup>	78	<i>Superiority</i>	mITT	mITT
TRANSFORMS	FNG vs IFNβ1a im	TAK	TAK	TAK	431 vs 435	52	<i>Superiority</i>	mITT	mITT
<b>NAT vs PLC</b>									
AFFIRM	NAT vs PLC	TAK	TAK	TAK	627 vs 315	do 116	<i>Superiority</i>	ITT	mITT
Saida 2017	NAT vs PLC	TAK	TAK	TAK	47 vs 47	24	<i>Superiority</i>	ITT	ITT
<b>TFN vs PLC</b>									
TEMZO	TFN vs PLC	TAK	TAK	bd	359 vs 363	108	<i>Superiority</i>	mITT	mITT
Teri in MS	TFN vs PLC	TAK	TAK	TAK	57 vs 61	36	<i>Superiority</i>	ITT/mITT	mITT
TOWER	TFN vs PLC	TAK	TAK	bd	372 vs 389	48-152 <sup>g</sup>	<i>Superiority</i>	mITT	mITT

Badanie	Porównanie	RCT	Zasłepienie		Liczba pacjentów <sup>a</sup>	Okres leczenia [tyg.]	Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników	
			Pacjenci i lekarze	Ocena wyników				SK	BP
<b>TFN vs IFNβ</b>									
TENERE	TFN vs IFNβ1a sc	TAK	NIE	TAK	111 vs 104	48-118 <sup>g</sup>	Superiority	ITT	mITT
<b>DMF vs PLC</b>									
DEFINE	DMF vs PLC	TAK	TAK	TAK	410 vs 408	48	Superiority	mITT	mITT
CONFIRM	GA20 vs PLC	TAK	NIE	TAK	350 <sup>e</sup> vs 363 <sup>e</sup>	96	Superiority	mITT	mITT
	DMF vs PLC	TAK	TAK	TAK	359 <sup>e</sup> vs 363 <sup>e</sup>	96	Superiority	mITT	mITT
<b>GA vs PLC</b>									
Bornstein 1987	GA20 vs PLC	TAK	TAK	TAK	25 vs 25	104	Superiority	mITT	mITT
Copolymer 1 MS Study Group	GA20 vs PLC	TAK	TAK	bd	125 vs 126	104	Superiority	ITT	ITT
European/Canadian GA Study	GA20 vs PLC	TAK	TAK	bd	119 vs 120	39	Superiority	ITT/PP	ITT i PP
GALA	GA40 vs PLC	TAK	TAK	TAK	943 vs 461	52	Superiority	ITT/PP	ITT i PP
GATE <sup>j</sup>	GA20 vs PLC	TAK	TAK	TAK	710 vs 84	39	Superiority	mITT/PP	mITT
<b>GA vs IFNβ</b>									
BEYOND	IFNβ1b vs GA20	TAK	NIE	TAK	897 vs 448	104	bd	ITT/PP	mITT
Calabrese 2012	IFNβ1a sc vs IFNβ1a im vs GA20	TAK	NIE	NIE	46 vs 47 vs 48	104	bd	mITT	mITT
CombiRX	IFNβ1a im vs GA20	TAK	TAK	TAK	250 vs 259	157	Superiority	ITT/mITT	mITT
REGARD	IFNβ1a sc vs GA20	TAK	NIE	TAK	386 vs 378	96	bd	ITT/PP	mITT
<b>IFNβ vs PLC</b>									
BRAVO	IFNβ1a im vs PLC	TAK	NIE	TAK	447 vs 450	104	Superiority	ITT	mITT

Badanie	Porównanie	RCT	Zaślepienie		Liczba pacjentów <sup>a</sup>	Okres leczenia [tyg.]	Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników	
			Pacjenci i lekarze	Ocena wyników				SK	BP
IFNβ MS Study	IFNβ1b vs PLC	TAK	TAK	TAK	124 vs 123	157-261 Mediana: 209 vs 200	Superiority	ITT	ITT
MSCRG	IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	TAK	TAK	TAK	158 vs 143	do 104	Superiority	ITT/mITT	ITT/mITT
Ocrelizumab Phase II	IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	TAK	NIE	TAK	54 <sup>k</sup> vs 54	24	Superiority	mITT	mITT
PRISMS	IFNβ1a <i>sc</i> vs PLC	TAK	TAK	TAK	184 vs 187	104	Superiority	ITT	ITT
<b>PegIFN vs PLC</b>									
ADVANCE	PegIFNβ1a vs PLC	TAK	TAK	TAK	512 vs 500	48	Superiority	mITT	mITT
<b>IFNβ vs IFNβ</b>									
Etemadifar 2006	IFNβ1a <i>sc</i> vs IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	TAK	NIE	TAK	30 vs 30 vs 30	104	Superiority	ITT	ITT
EVIDENCE	IFNβ1a <i>sc</i> vs IFNβ1a <i>im</i>	TAK	NIE	TAK	339 vs 338	mediana 62 <sup>g</sup>	Superiority	ITT	mITT
INCOMIN	IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	TAK	NIE	TAK/NIE <sup>h</sup>	92 vs 96	104	Superiority	ITT/mITT	mITT
Stępień 2013	IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	TAK	bd	bd	37 vs 31 <sup>i</sup>	157	bd	PP	PP

SK- skuteczność; BP – bezpieczeństwo

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

b) Do ramienia zrandomizowano 113 pacjentów, jednak u jednego z nich błędnie zdiagnozowano RRMS. Pacjent został wyłącznie uwzględniony w analizie bezpieczeństwa. Charakterystykę podano dla 112 pacjentów;

c) 3 cykle. ALEM podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni w pierwszym mies. i przez 3 kolejne dni w 12 i 24 mies. 72% pacjentów nie otrzymało trzeciego cyklu leczenia z powodu wcześniejszego zakończenia terapii ALEM z uwagi na profil bezpieczeństwa. W trakcie trwania badania Komitet monitorujący dane, w tym dotyczące bezpieczeństwa zalecił zawieszenie terapii ALEM z powodu przypadków wystąpienia immunologicznej płamicy małopłytkowej u 3 pacjentów. Producent leku wdrożył plan leczenia i monitorowania pacjentów w odniesieniu od ryzyka wystąpienia immunologicznej płamicy małopłytkowej a obecna ChPL produktu zaleca podanie dwóch cykli leczenia ALEM.

d) Z wyjątkiem EDSS;

e) Charakterystykę wyjściową pacjentów podano dla populacji mITT;

f) 2 cykle. ALEM podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni w pierwszym mies. i przez 3 kolejne dni w 12 mies.;

g) 48 tyg. od randomizacji ostatniego pacjenta;

h) Ocena wyników była zaślepiona dla punktów końcowych dotyczących MRI, natomiast nie zastosowano zaślepienia dla wyników klinicznych;

i) Charakterystykę wyjściową pacjentów raportowano dla pacjentów, którzy zakończyli badanie odpowiednio dla IFNβ1a *im* i IFNβ1b 20 i 18 pacjentów;

j) Badanie zostało zaprojektowane w celu porównania GA (Copaxone) z GA będącym generykiem (testowana hipoteza *equivalence*), a następnie całej grupy GA (Copaxone i lek generyczny) z PLC (testowana hipoteza *superiority*);

k) Do grupy IFNβ1a *im* zrandomizowano 55 pacjentów (jeden pacjent nie przyjął leczenia);

Tabela 8.  
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla włączonych badań

Badanie	Proces randomizacji Ukrycie kodu alokacji		Zaślepienie pacjentów i personelu		Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
CAMMS223	N	NJ	W		N	W	N	N
CARE-MS-I	N	N	W		N	W	N	N
CARE-MS-II	N	N	W		N	W	N	N
FREEDOMS	N	N	N		N	W	N	N
FREEDOMS-II	N	N	N		N	W	N	N
Japanese Phase II Study	N	N	N		N	N	N	N
GOLDEN	NJ	NJ	W		N	W	N	N
TRANSFORMS	N	N	N		N	N	N	N
AFFIRM	N	N	NJ		N	N	N	N
Saida 2017	N	N	NJ		N	N	N	N
TEMSO	N	N	NJ		NJ	N	N	N
Teri in MS	NJ	NJ	N		N	W	N	N
TOWER	N	N	N		NJ	N	N	N
TENERE	N	N	W		N	N	N	N
CONFIRM	N	N	N	W	N	N	N	N
DEFINE	N	N	N		N	N	N	N
Bornstein 1987	N	W	W		N	W	N	N
Copolymer 1 MS Study Group	NJ	N	NJ		NJ	W	N	N
European/Canadian GA Study	N	N	NJ		NJ	N	N	N
GALA	N	N	N		N	N	N	N
GATE	N	N	N		N	N	N	N

Badanie	Proces randomizacji Ukrycie kodu alokacji		Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
BEYOND	N	N	W	N	N	N	N	N
Calabrese 2012	N	NJ	W	W	W	W	N	N
CombiRX	N	N	N	N	W	W	N	N
REGARD	N	NJ	W	N	N	N	N	N
BRAVO	N	N	W	N	N	N	N	N
IFNβ MS Study	NJ	NJ	N	N	N	N	N	N
MSCRG	N	NJ	NJ	N	W	W	N	N
Ocrelizumab Phase II	N	N	W	N	N	N	N	N
PRISMS	N	N	NJ	N	N	N	N	N
ADVANCE	N	N	N	N	N	N	N	N
Etemadifar 2006	NJ	NJ	W	N	W	W	W	N
EVIDENCE	N	N	W	N	NJ	NJ	N	N
INCOMIN	N	N	W	N	W	N	N	N
Stępień 2013	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	W	N	N

N – ryzyko niskie; NJ – ryzyko niejasne; W – ryzyko wysokie.

## 5.2.2. Populacja

We wszystkich pracach uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym RRMS wg kryteriów McDonald'a, Polmana lub Posera, w zależności od obowiązujących w danym okresie czasu standardów rozpoznawania MS. W 5 badaniach (Japanese Phase II Study, TEMSO, Teri in MS, TOWER, TENERE) obok pacjentów z RRMS uwzględniono także chorych z SPMS lub PPMS, przy czym w żadnej z prac odsetek ten nie przekroczył 15% populacji badanej. Wcześniejsze leczenie DMT zastosowano u wszystkich pacjentów w badaniu CARE-MS-II i tym samym, co warto podkreślić jest to jedyne badanie kliniczne w całości dedykowane pacjentom uprzednio leczonym. W pozostałych pracach kwalifikowano pacjentów wcześniej nieleczonych – 14 badań lub bez względu na wcześniejszą terapię – 14 badań, a w 6 pracach nie podano informacji nt. wcześniejszej terapii DMT (Tabela 9). Odsetek pacjentów uprzednio leczonych w badaniach, w których uwzględniono populację mieszaną pod względem wcześniejszej terapii wahał się od 6 do 91%. Tylko w nielicznych pracach (FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS, TEMSO, TOWER, TENERE, DEFINE, CONFIRM) przedstawiono wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie. W dwóch pracach (Saida 2017 i GATE) dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych nie zostały przedstawione odrębne wyniki, jednakże odsetek tychże pacjentów stanowił ponad 80% populacji badania.

W przeważającej większości, do badań rekrutowano pacjentów z wyjściowym wynikiem EDSS w zakresie 0-5,5 pkt, wyjątek pod tym względem stanowią 4 prace, gdzie kryteria włączenia spełniali pacjenci z wyjściowym EDSS w zakresie: 0-6.0 pkt. (Teri in MS, Bornstein 1987) lub 0-6,5 pkt. (Stępień 2013) oraz 1,0-6,0 pkt. (Ocrelizumab Phase II). W większości badań kryteria włączenia spełniali pacjenci z  $\geq 1$  udokumentowanym rzutem choroby w ciągu roku poprzedzającego badanie lub z  $\geq 2$  rzutami w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania.

Średni wiek pacjentów był podobny i mieścił się w granicach 27,4-40,6 lat. Mężczyźni stanowili od 19 do 44% populacji badania. W większości badań, dla których podano informacje o pochodzeniu etnicznym, uczestnikami byli pacjenci rasy kaukaskiej, wyjątek pod tym względem stanowią dwie prace (Saida 2017 oraz Japanese Phase II Study), w których całą populację badania stanowili pacjenci rasy azjatyckiej. Wartości średnie (lub mediany) czasu trwania choroby różniły się między badaniami w zakresie od 1 roku (CombiRX) do 10,6 lat (FREEDOMS-II). Wyjściowe wartości EDSS były podobne we wszystkich badaniach (od 1,9 do 3,2 pkt.). Średnia liczba rzutów w ciągu ostatniego roku wynosiła od 1,0 do 2,4, a średnia liczba rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat od 1,4 do 3,6. Autorzy większości prac wskazywali, że wyjściowa charakterystyka pacjentów nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami. Wyjątek pod tym względem stanowią trzy prace (FREEDOMS II, Saida 2017, Calabrese 2012), w których nie podano informacji nt. temat oraz dwa badania (GOLDEN i TENERE), w których stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie niektórych parametrów wyjściowych. W badaniu GOLDEN dla porównania FNG z IFN $\beta$ 1b zaobserwowano istotną statycznie różnicę w wyjściowej średniej wartości EDSS oraz średniej liczbie rzutów w ciągu ostatnich 2 lat – w obu przypadkach grupa otrzymująca FNG była bardziej obciążona.



Z kolei w drugiej pracy, tj. TENERE zaprojektowanej dla porównania TFN względem IFN $\beta$ 1a sc różnice dotyczyły odsetka pacjentów wcześniej leczonych DMT – w tym przypadku wyższy odsetek pacjentów otrzymujących wcześniejszą terapię był w grupie IFN $\beta$ 1a sc.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 9) oraz w szczegółowej charakterystyce badań w Aneksie (C.1).

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie populacji**

Badanie	Porównanie	RRMS [%]	Wcześniejsza terapia DMT [%]	Wiek [lata]	Mężczyźni [%]	Czas trwania choroby [lata]	Wyjściowa liczba rzutów			Wyjściowy EDSS [pkt]
							1 rok	2 lata	3 lata	
<b>ALEM vs IFNβ</b>										
CAMMS223	ALEM vs IFNβ1a sc	100	0 vs 0	31,9 vs 32,8	36 vs 36	bd	bd	bd	bd	1,9 vs 1,9
CARE-MS-I	ALEM vs IFNβ1a sc	100	0 vs 0	33,0 vs 33,2	35 vs 35	2,1 vs 2,0	1,8 vs 1,8	bd	bd	2,0 vs 2,0
CARE-MS-II	ALEM vs IFNβ1a sc	100	100 vs 100	34,8 vs 35,8	34 vs 35	4,5 vs 4,7	1,7 vs 1,5	bd	bd	2,7 vs 2,7
<b>FNG vs PLC</b>										
FREEDOMS	FNG vs PLC	100	43 vs 40	36,6 vs 37,2	30 vs 29	8,0 vs 8,1	1,5 vs 1,4	2,1 vs 2,2	bd	2,3 vs 2,5
FREEDOMS-II	FNG vs PLC	100	74 vs 73	40,6 vs 40,1	23 vs 19	10,4 vs 10,6	1,4 vs 1,5	2,2 vs 2,2	bd	2,4 vs 2,4
Japanese Phase II Study	FNG vs PLC	95 vs 100	bd	35,0 vs 35,0	30 vs 32	8,2 vs 8,2	1,4 vs 1,7	2,2 vs 2,8	bd	2,3 vs 2,1
<b>FNG vs IFNβ</b>										
GOLDEN	FNG vs IFNβ1b	100	52 vs 46	40,2 vs 37,6	29 vs 32	5,0 vs 4,7	1,5 vs 1,2	1,9 vs 1,5 <sup>d</sup>	bd	2,8 vs 2,1 <sup>d</sup>
TRANSFORMS	FNG vs IFNβ1a im	100	55 vs 56	36,7 vs 36,0	35 vs 32	7,5 vs 7,4	1,5 vs 1,5	2,3 vs 2,3	bd	2,2 vs 2,2
<b>NAT vs PLC</b>										
AFFIRM	NAT vs PLC	100	0 vs 0	35,6 vs 36,7	28 vs 33	5 vs 6 <sup>a</sup>	1,5 vs 1,5	bd	bd	2,3 vs 2,3
Saida 2017	NAT vs PLC	100	91 vs 85	37,7 vs 35,1	28 vs 32	8,7 vs 6,8	2,0 vs 1,9	bd	bd	2,5 vs 2,1
<b>TFN vs PLC</b>										
TEMSO	TFN vs PLC	93 vs 91	28 vs 25	37,8 vs 38,4	29 vs 24	8,7 vs 8,6	1,3 vs 1,4	2,2 vs 2,2	bd	2,7 vs 2,7
Teri in MS	TFN vs PLC	88 vs 97	bd	40,1 vs 39,2	21 vs 33	8,5 vs 8,6	1 vs 1 <sup>a</sup>	bd	3 vs 3 <sup>a</sup>	2,0 vs 2,5 <sup>a</sup>
TOWER	TFN vs PLC	99 vs 97	34 vs 35	38,2 vs 38,1	31 vs 30	8,2 <sup>e</sup> vs 7,6 <sup>e</sup>	1,4 <sup>f</sup> vs 1,4 <sup>f</sup>	1,4 <sup>g</sup> vs 2,1 <sup>g</sup>	bd	2,7 vs 2,7
<b>TFN vs IFNβ</b>										
TENERE	TFN vs IFNβ1a sc	97 vs 100	12 vs 24 <sup>d</sup>	36,8 vs 37,0	30 vs 32	6,6 vs 7,7	1,4 vs 1,2	1,7 vs 1,7	bd	2,3 vs 2,0

Badanie	Porównanie	RRMS [%]	Wcześniejsza terapia DMT [%]	Wiek [lata]	Mężczyźni [%]	Czas trwania choroby [lata]	Wyjściowa liczba rzutów			Wyjściowy EDSS [pkt]
							1 rok	2 lata	3 lata	
<b>DMF vs PLC</b>										
DEFINE	DMF vs PLC	100	40 vs 42	38,1 vs 38,5	28 vs 25	5,6 vs 5,8 <sup>b</sup>	1,3 vs 1,3	bd	bd	2,4 vs 2,5
CONFIRM	GA20 vs PLC	100	29 <sup>h</sup> vs 31 <sup>h</sup>	36,7 vs 36,9	29 vs 31	4,4 vs 4,8 <sup>b</sup>	1,4 vs 1,4	bd	bd	2,6 vs 2,6
	DMF vs PLC		28 <sup>h</sup> vs 31 <sup>h</sup>	37,8 vs 36,9	32 vs 31	4,9 vs 4,8 <sup>b</sup>	1,3 vs 1,4	bd	bd	2,6 vs 2,6
<b>GA vs PLC</b>										
Bornstein 1987	GA20 vs PLC	100	0 vs 0	30 vs 31	44 vs 40	4,9 vs 6,1	bd	3,8 vs 3,9	bd	2,9 vs 3,2
Copolymer 1 MS Study Group	GA20 vs PLC	100	0 vs 0	34,6 vs 34,3	30 vs 24	7,3 vs 6,6	bd	2,9 vs 2,9	bd	2,8 vs 2,4
European/Canadian GA Study	GA20 vs PLC	100	0 vs 0	34,1 vs 34,0	bd	7,9 vs 8,3	bd	2,8 vs 2,5	bd	2,3 vs 2,4
GALA	GA40 vs PLC	100	14 vs 14	37,4 vs 38,1	32 vs 32	7,7 vs 7,6	1,3 vs 1,3	1,9 vs 1,9	bd	2,8 vs 2,7
GATE	(GA20 vs GA20 generyk) vs PLC	100	83 vs 88	33,2 vs 32,6	34 vs 32	6,0 vs 5,7	bd	1,9 vs 1,9	bd	2,7 vs 2,7
<b>IFNβ vs GA</b>										
BEYOND	IFNβ1b <i>sc</i> vs GA20	100	0 vs 0	35,8 vs 35,2	30 vs 32	5,3 vs 5,1	1,6 vs 1,6	bd	bd	2,4 vs 2,3
Calabrese 2012	IFNβ1a <i>sc</i> vs IFNβ1a <i>im</i> vs GA20	100	0 vs 0 vs 0	35,9 vs 34,8 vs 38,9	30 vs 32 vs 27	5,7 vs 5,3 vs 5,5	1,2 vs 1,2 vs 1,3	bd	bd	1,9 vs 1,9 vs 2,1
CombiRX	IFNβ1a <i>im</i> vs GA20	100	0 vs 0	37,6 vs 39,0	31 vs 29	1,4 vs 1,0	1,7 vs 1,6	bd	2,6 vs 2,4	2,0 vs 1,9
REGARD	IFNβ1a <i>sc</i> vs GA20	100	0 vs 0	36,7 vs 36,8	31 vs 28	5,9 <sup>i</sup> vs 6,6 <sup>i</sup>	bd	bd	bd	2,4 vs 2,3
<b>IFNβ vs PLC</b>										
BRAVO	IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	100	9 vs 6	38,5 vs 37,5 <sup>a</sup>	31 vs 29	5,3 vs 4,7 <sup>a</sup>	1 vs 1 <sup>a</sup>	2 vs 2 <sup>a</sup>	bd	2,5 vs 2,5 <sup>a</sup>
IFNβ MS Study	IFNβ1b vs PLC	100	0 vs 0	35,2 vs 36,0	31 vs 28	4,7 vs 3,9	bd	3,4 vs 3,6	bd	3,0 vs 2,8
MSCRG	IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	100	0 vs 0	36,7 vs 36,9	25 vs 28	6,6 vs 6,4	1,2 vs 1,2	bd	bd	2,4 vs 2,3
Ocrelizumab Phase II	IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	100	31 vs 30	38,1 vs 38,0	41 vs 33	5,3 vs 4,8 <sup>a</sup>	bd	bd	bd	3,1 vs 3,2

Badanie	Porównanie	RRMS [%]	Wcześniejsza terapia DMT [%]	Wiek [lata]	Mężczyźni [%]	Czas trwania choroby [lata]	Wyjściowa liczba rzutów			Wyjściowy EDSS [pkt]
							1 rok	2 lata	3 lata	
PRISMS	IFNβ1a sc vs PLC	100	0 vs 0	35,6 vs 34,6 <sup>a</sup>	34 vs 25	6,4 vs 4,3 <sup>a</sup>	bd	3,0 vs 3,0	bd	2,5 vs 2,4
<b>PegIFNβ vs PLC</b>										
ADVANCE	PegIFNβ1a vs PLC	100	bd	36,9 vs 36,3	29 vs 28	6,9 vs 6,3	1,6 vs 1,6	bd	2,6 vs 2,6	2,5 vs 2,4
<b>IFNβ vs IFNβ</b>										
Etemadifar 2006	IFNβ1a sc vs IFNβ1a im vs IFNβ1b sc	100	bd	29,9 vs 27,4 vs 28,1	41 vs 32 vs 27	3,7 vs 3,0 vs 2,9	2,2 vs 2,4 vs 2,0	bd	bd	1,9 vs 2,1 vs 1,9
EVIDENCE	IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	100	bd	38,3 vs 37,4	25 vs 25	6,5 vs 6,7	bd	2,6 vs 2,6	bd	2,3 vs 2,3
INCOMIN	IFNβ1a im vs IFNβ1b	100	0 vs 0	34,9 vs 38,8	38 vs 31	6,7 vs 5,9	bd	1,4 vs 1,5 <sup>c</sup>	bd	2,0 vs 2,0
Stępień 2013	IFNβ1a im vs IFNβ1b	100	bd	32,6 vs 33,5	35 vs 28	1,6 vs 1,9	bd	bd	bd	2,3 vs 2,1

Dane raportowano jako średnia chyba, że podano inaczej.

a) Mediana;

b) Czas od diagnozy;

c) ARR;

d) Różnica istotna statystycznie;

e) Dane nie były dostępne dla jednego pacjenta w grupie TFN 14 mg;

f) Dane nie były dostępne dla jednego pacjenta w grupie TFN 14 mg oraz dla jednego w grupie PLC;

g) Dane nie były dostępne dla dwóch pacjentów w grupie TFN 14 mg;

h) Dane dla zarejestrowanych DMT, odsetek pacjentów stosujących jakiegokolwiek DMT wynosił: GA – 40%, DMF – 41% a w grupie PLC – 40%.

i) Czas od pierwszego rzutu.

### 5.2.3. Interwencja / Komparatory

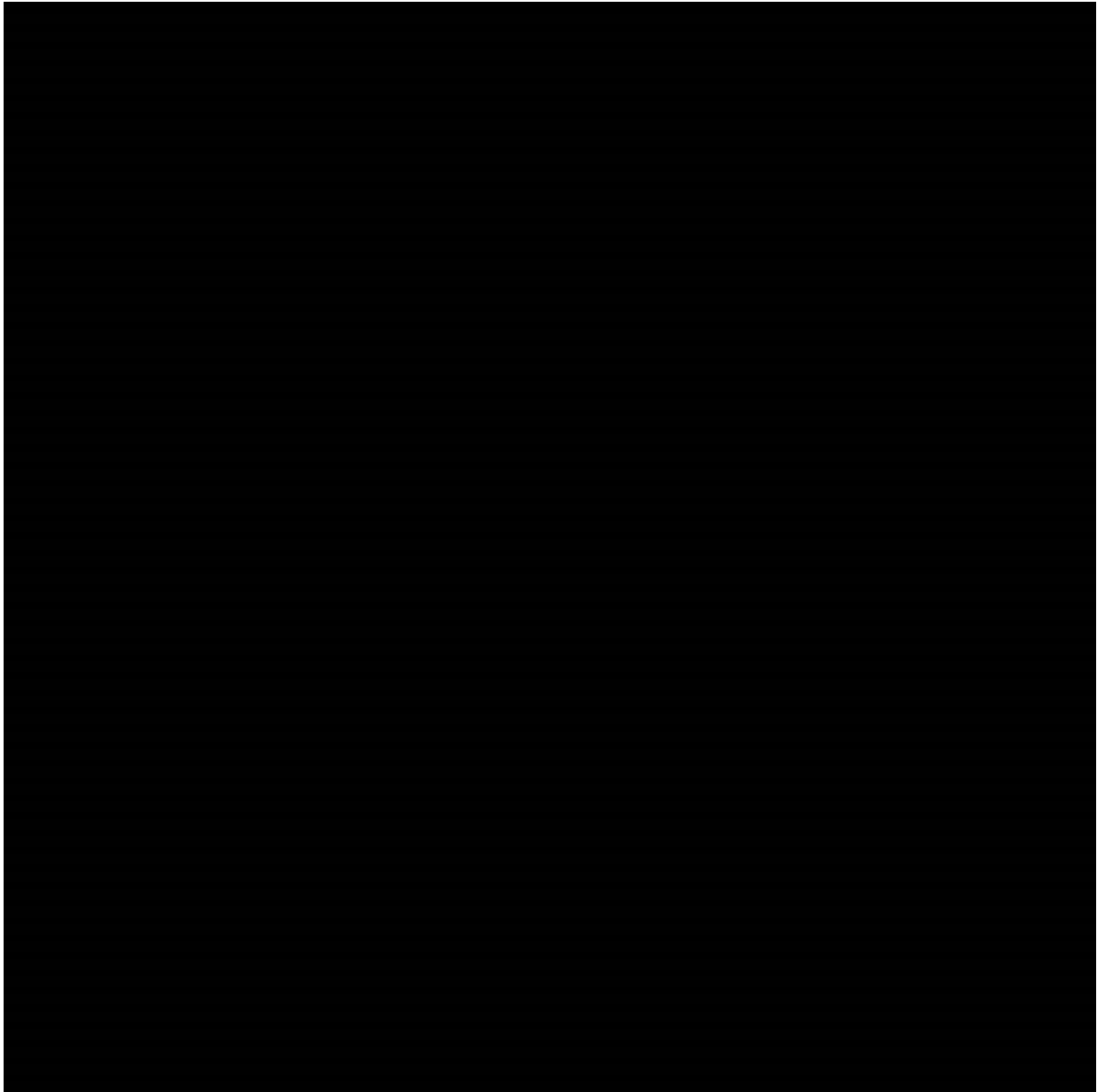
Wszystkie interwencje włączone do analizy stosowano zgodnie z zaleceniami z ChPL. We włączonych badaniach dla ocenianej interwencji alemtuzumab podawano w dawce 12 mg/dobę we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni w pierwszym mies. i przez 3 kolejne dni w 12 mies., wyjątek pod tym względem stanowiło badanie CAMMS223, którego protokół zakładał podanie 3 cykli alemtuzumabu (trzeci cykl przez 3 kolejne dni w 24 mies.), przy czym 28% pacjentów otrzymało leczenie trzeciego cyklu. W trakcie trwania badania Komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zalecił zawieszenie terapii alemtuzumabem z powodu wystąpienia plamicy małopłytkowej immunologicznej u 3 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że aktualna charakterystyka produktu leczniczego przewiduje 2 cykle leczenia alemtuzumabem, kolejne zaś cykle (3 i 4) można rozważyć w razie potrzeby, w przypadku stwierdzenia aktywności choroby. W zakwalifikowanych badaniach FNG podawano doustnie w dawce 0,5 mg raz na dobę, a NAT dożylnie w dawce 300 mg raz na 4 tyg. Schemat dawkowania pozostałych opcji terapeutycznych uwzględnionych w poszczególnych badaniach opisano w tabeli poniżej (Tabela 10). Grupy referencyjne, tj. grupy przez które możliwe było utworzenie sieci przejść to: IFN $\beta$ 1a *sc*, IFN $\beta$ 1a *im*, IFN $\beta$ 1b, GA20, TFN, PLC. Poniżej zamieszczono przykładową sieć przejść dla najczęściej raportowanego punktu końcowego, jakim jest ARR (Rysunek 3) – sieci przejść dla pozostałych punktów końcowych dostępne są w Aneksie (Aneks G).

W większości badań dopuszczano stosowanie kointerwencji, jedynie w 7 pracach (GOLDEN, TENERE, Calabrese 2012, CombiRX, IFN $\beta$  MS Study, ADVANCE, Etemadifar 2006) nie podano nt. temat informacji. Opisywane w poszczególnych pracach dodatkowe terapie związane były przede wszystkim z leczeniem rzutu (najczęściej MP podawany dożylnie w dawce 1000 mg przez 3-10 dni), profilaktyką reakcji związanych z podaniem leku lub najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (leki antyhistaminowe, przeciwgorączkowe, przeciwwirusowe) lub leczenia objawowego (np. antycholinergiki, antydepresanty, spazmolityki, fizjoterapia oraz psychoterapia).

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 10) oraz w szczegółowej charakterystyce badań w Aneksie (C.1).

**Rysunek 3.**

[Redacted]



**Tabela 10.**  
**Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie interwencji i komparatorów**

Badanie	Porównanie	Schemat dawkowania			Kointerwencje
		Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	
<b>ALEM vs IFNβ</b>					
<b>CAMMS223</b>	ALEM vs IFNβ1a sc	12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni w pierwszym mies. i przez 3 kolejne dni w 12 i 24 <sup>a</sup> mies.	sc w dawce 44 µg TIW	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez pierwsze 3 dni, a następnie w 12 i 24 mies., leki antyhistaminowe lub przeciwgorączkowe w zależności od decyzji lekarza.
<b>CARE-MS-I</b>	ALEM vs IFNβ1a sc	12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni na początku badania i przez 3 kolejne dni w 12 mies.	sc w dawce 44 µg TIW	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez pierwsze 3 dni, a następnie w 12 mies., pacjenci przyjmujący ALEM otrzymywali acyklowir 200 mg BID oraz 28 dni po cyklu ALEM. Leki antyhistaminowe lub przeciwgorączkowe w zależności od decyzji lekarza.
<b>CARE-MS-II</b>	ALEM vs IFNβ1a sc	12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni na początku badania i przez 3 kolejne dni w 12 mies.	sc w dawce 44 µg TIW	nd	Pacjenci przyjmujący ALEM otrzymywali acyklowir 200 mg BID oraz 28 dni po cyklu ALEM. Dodatkowo podczas infuzji ALEM i IFNβa sc pacjenci otrzymywali MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3 kolejne dni. Dopuszczano stosowanie leków antyhistaminowych lub przeciwgorączkowych
<b>FNG vs PLC</b>					
<b>FREEDOMS</b>	FNG vs PLC	<i>po</i> w dawce 0,5 mg OD	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3-5 dni w razie wystąpienia rzutu
<b>FREEDOMS-II</b>	FNG vs PLC	<i>po</i> w dawce 0,5 mg OD	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	Kortykosteroidy w przypadku rzutu
<b>Japanese Phase II Study</b>	FNG vs PLC	<i>po</i> w dawce 0,5 mg OD	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	MP <i>po</i> w dawce 1000 mg przez 3-5 dni w razie wystąpienia rzutu
<b>FNG vs IFNβ</b>					
<b>GOLDEN</b>	FNG vs IFNβ1b sc	<i>po</i> w dawce 0,5 mg OD	sc w dawce 250 µg EOD	nd	bd

Badanie	Porównanie	Schemat dawkowania			Kointerwencje
		Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	
<b>TRANSFORMS</b>	FNG vs IFNβ1a <i>im</i>	<i>po</i> w dawce 0,5 mg OD	<i>im</i> w dawce 30 µg OW	nd	MP w dawce 1000 mg przez 3-5 dni w razie wystąpienia rzutu
<b>NAT vs PLC</b>					
<b>AFFIRM</b>	NAT vs PLC	<i>iv</i> w dawce 300 mg raz na 4 tyg.	<i>iv</i>	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3-5 dni w razie wystąpienia rzutu. Pacjenci z utrzymującą się progresją choroby przez 12 tyg. mogli otrzymywać dodatkowo inne leczenie MS.
<b>Saida 2017</b>	NAT vs PLC	<i>iv</i> (przez 60 min) w dawce 300 mg raz na 4 tyg.	<i>iv</i>	nd	Kortykosteroidy w przypadku rzutu
<b>TFN vs PLC</b>					
<b>TEMSo</b>	TFN vs PLC	<i>po</i> w dawce 14 mg OD	<i>po</i>	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3-5 dni w razie wystąpienia rzutu
<b>Teri in MS</b>	TFN vs PLC	<i>po</i> w dawce 14 mg OD	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	Kortykosteroidy w przypadku rzutu
<b>TOWER</b>	TFN vs PLC	<i>po</i> w dawce 14 mg OD	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3-5 dni w razie wystąpienia rzutu
<b>TFN vs IFNβ</b>					
<b>TENERE</b>	TFN vs IFNβ1a <i>sc</i>	<i>po</i> w dawce 14 mg OD	<i>sc</i> TIW w dawce 8,8 µg przez pierwsze 2 tyg., następnie 22 µg przez kolejne 2 tyg., a później 44 µg do końca trwania badania. W przypadku braku tolerancji dawki 44 µg stosowano dawkę 22 µg.	nd	bd
<b>DMF vs PLC</b>					
<b>DEFINE</b>	DMF vs PLC	<i>po</i> w dawce 240 mg BID	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3-5 dni w razie wystąpienia rzutu. Dodatkowo dopuszczono możliwość stosowania leczenia objawowego.
<b>CONFIRM</b>	GA vs PLC	<i>sc</i> w dawce 20 mg OD	Schemat imitujący DMF	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3-5 dni w razie wystąpienia rzutu. Dopuszczono



Badanie	Porównanie	Schemat dawkowania			Kointerwencje
		Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	
	DMF vs PLC	<i>po</i> w dawce 240 mg BID			
<b>GA vs PLC</b>					
<b>Bornstein 1987</b>	GA vs PLC	<i>sc</i> w dawce 20 mg OD	PLC jako roztwór	nd	Sterydy w przypadku rzutu. Dodatkowo dopuszczono możliwość stosowania leczenia objawowego - cholinergików i spazmolityków.
<b>Copolymer 1 MS Study Group</b>	GA vs PLC	<i>sc</i> w dawce 20 mg OD	<i>sc</i>	nd	Sterydy w przypadku rzutu. Dodatkowo dopuszczono możliwość stosowania leczenia objawowego.
<b>European/Canadian GA Study</b>	GA vs PLC	<i>sc</i> w dawce 20 mg OD	<i>sc</i>	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3 dni w razie wystąpienia rzutu
<b>GALA</b>	GA vs PLC	<i>sc</i> w dawce 40 mg TIW	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 5 dni w razie wystąpienia rzutu
<b>GATE</b>	GA vs PLC	<i>sc</i> w dawce 20 mg OD	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3 dni w razie wystąpienia rzutu. Pacjenci mogą również otrzymywać (w trakcie cykli leczenia) standardowy schemat inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazol lub exomeprazol) lub antagonistów receptora histaminowego H2 (takich jak ranitydyna lub famotydyna), jeśli to konieczne. Dopuszczano stosowanie leczenia objawowego, które stosowano przed rozpoczęciem badania, o ile dawka była zoptymalizowana i stabilna przed rozpoczęciem badania.
<b>IFNβ vs GA</b>					
<b>BEYOND</b>	IFNβ1b vs GA	<i>sc</i> w dawce 250 µg EOD	<i>sc</i> w dawce 20 mg OD	nd	W grupie IFNβ: ibuprofen lub acetaminofen przez pierwsze ≥3 mies. w celu łagodzenia objawów grypopodobnych.
<b>Calabrese 2012</b>	IFNβ1a <i>sc</i> vs IFNβ1a <i>im</i> vs GA	<i>sc</i> w dawce 44 µg TIW.	<i>im</i> w dawce 30 µg OW	<i>sc</i> w dawce 20 mg OD	bd
<b>CombiRX</b>	IFNβ1a <i>im</i> vs GA	<i>im</i> w dawce 30µg OW	<i>sc</i> w dawce 20 mg OD	nd	bd

Badanie	Porównanie	Schemat dawkowania			Kointerwencje
		Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	
<b>REGARD</b>	IFNβ1a sc vs GA	sc w dawce 44 µg TIW	sc w dawce 20 mg OD	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3 dni w razie wystąpienia rzutu
<b>IFNβ vs PLC</b>					
<b>BRAVO</b>	IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	<i>im</i> w dawce 30µg OW	Schemat imitujący LAQ	nd	Możliwość terapii rzutu za pomocą sterydów lub innego leczenia, w zależności od potrzeby.
<b>IFNβ MS Study</b>	IFNβ1b vs PLC	sc w dawce 8 MIU EOD	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	bd
<b>MSCRG</b>	IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	<i>im</i> w dawce 30µg OW	bd	nd	W przypadku rzutu ACTH <i>im</i> (80 jedn./dobę przez 10 dni) lub MP <i>iv</i> (1000 mg/dobę przez 4 dni), a następnie doustnie prednizolon. Acetaminofen 650 mg 24 h przed i po iniekcji IFNβ1a, antycholinergiki, antydepresanty, spazmolityki, fizjoterapia oraz psychoterapia.
<b>Ocrelizumab Phase II</b>	IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	<i>im</i> w dawce 30µg OW	PLC w schemacie imitującym OCR	nd	Metylprednizolon <i>iv</i> 100 mg w celu redukcji reakcji związanych z podaniem leków. Dodatkowo doustne leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz przeciwhistaminowe
<b>PRISMS</b>	IFNβ1a sc vs PLC	sc w dawce 44 µg TIW	sc	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3 dni w razie wystąpienia rzutu, paracetamol – profilaktycznie w leczeniu objawów grypopodobnych.
<b>PegIFNβ vs PLC</b>					
<b>ADVANCE</b>	PegIFNβ1a vs PLC	sc w dawce 125 µg co 2 tyg.	Schemat imitujący ocenianą interwencję	nd	bd
<b>IFNβ vs IFNβ</b>					
<b>Etemadifar 2006</b>	IFNβ1a sc vs IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	sc w dawce 44 µg TIW	<i>im</i> w dawce 30µg OW	sc w dawce 250 µg EOD	bd
<b>EVIDENCE</b>	IFNβ1a sc vs IFNβ1a <i>im</i>	sc w dawce 44 µg TIW	<i>im</i> w dawce 30µg OW	nd	Acetaminofen lub NSAIDs w przypadku wystąpienia objawów grypopodobnych lub jako profilaktyka

Badanie	Porównanie	Schemat dawkowania			Kointerwencje
		Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	
<b>INCOMIN</b>	IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	<i>im</i> w dawce 30μg OW	<i>sc</i> w dawce 250 μg EOD	nd	MP w dawce 1000 mg przez 5-10 dni w razie wystąpienia rzutu, paracetamol (4x500 mg/dobę) - profilaktycznie przeciw gorączce i objawom grypopodobnym.
<b>Stępień 2013</b>	IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	<i>im</i> w dawce 30μg OW	<i>sc</i> w dawce 250 μg EOD	nd	MP <i>iv</i> w dawce 1000 mg przez 3-5 dni w razie wystąpienia rzutu

a) 72% pacjentów nie otrzymało trzeciego cyklu leczenia z powodu wcześniejszego zakończenia badania z uwagi na profil bezpieczeństwa ALEM. W trakcie trwania badania Komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zalecił zawieszenie terapii ALEM z powodu wystąpienia plamicy małopłytkowej immunologicznej u 3 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że zalecana terapia ALEM obejmuje dwa cykle.

#### 5.2.4. Punkty końcowe

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu względem wybranych komparatorów (fingolimodu i natalizumabu) zaplanowano w odniesieniu do następujących punktów końcowych: ARR, odsetka pacjentów wolnych od rzutu, pacjentów z rzutami wymagającymi podania sterydów, CDP-3, CDP-6, utraty z badania, utraty z powodu AE, NEDA, rzutów z powikłaniami oraz rzutów z towarzyszącą zmianą EDSS.

Punkty końcowe odnoszące się do progresji MS były w większości badań spójne (wzrost o  $\geq 1$  punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym). Drobne różnice dotyczyły definicji progresji w przypadkach kiedy początkowa wartość EDSS wynosiła 0 lub  $\geq 5$  punktów, jednak nie wydaje się, by miały one wpływ na uzyskiwane rezultaty.

We wszystkich badaniach wystąpienie rzutu choroby określone było jako pojawienie się nowego lub pogorszenie/nawrót istniejącego już objawu neurologicznego. W niektórych pracach w definicji rzutu choroby uwzględniano dodatkowe kryteria, które dotyczyły głównie okresu trwania objawu neurologicznego (od 24 do 48 h), uwzględnienia zmiany oceny EDSS lub okresu stabilizacji przed nawrotem choroby. Biorąc pod uwagę, że stanowią one kryteria uzupełniające, wydaje się że nie będą stanowiły istotnego źródła heterogeniczności. W dwóch badaniach (GOLDEN, Calabrese 2012) nie raportowano definicji rzutu choroby.

Zaobserwowano natomiast istotne rozbieżności pomiędzy badaniami w zakresie definicji punktu końcowego NEDA, opisującego brak aktywności choroby. W trzech pracach (CARE-MS II, CARE-MS I oraz CombiRX) NEDA została określona jako brak występowania rzutów i utrwalonej progresji przebiegu MS **w okresie 6 mies.** oraz brak zmian GD+ w obrazie T1 zależnym oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2, natomiast w pozostałych pracach jako brak występowania rzutów i utrwalonej progresji przebiegu MS **w okresie 3 mies.** oraz brak zmian GD+ w obrazie T1 zależnym oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2.

W żadnej z prac nie raportowano punktów końcowych odnoszących się do rzutów z powikłaniami oraz rzutów z towarzyszącą zmianą EDSS. Dodatkowo, w żadnej z prac dedykowanych ocenie skuteczności fingolimodu i natalizumabu nie raportowano wyników dotyczących odsetka pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji, w związku z czym nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w tym zakresie.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, uznano że ocena skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu względem wybranych komparatorów (fingolimodu i natalizumabu) w oparciu o wyniki porównania pośredniego metodą MTC będzie możliwa w zakresie następujących punktów końcowych: ARR, odsetka pacjentów wolnych od rzutu, odsetka pacjentów z rzutami wymagającymi podania sterydów, CDP-3, CDP-6, utraty z badania, utraty z powodu AE. W przypadku pozostałych punktów końcowych odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC ze względu na rozbieżności w zakresie definicji punktów końcowych pomiędzy badaniami lub brak wystarczających

danych w zidentyfikowanych pracach, które jednocześnie umożliwiłyby utworzenie odpowiedniej sieci przejść.

Zestawienie wszystkich punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11) oraz w aneksie (C.1).

Tabela 11.  
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie punktów końcowych

Badanie	Porównanie	Raportowane punkty końcowe <sup>a</sup>								
		ARR	Pacjenci wolni od rzutów	CDP-3	CDP-6	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	Rzuty wymagające podania sterydów	Rzuty wymagające hospitalizacji	NEDA
CAMMS223	ALEM vs IFNβ1a sc	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X
CARE-MS-I	ALEM vs IFNβ1a sc	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CARE-MS-II	ALEM vs IFNβ1a sc	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
HA CARE-MS II	ALEM vs IFNβ1a sc	✓	✓	X	✓	X	✓	X	X	✓
FREEDOMS	FNG vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X
FREEDOMS-II	FNG vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X
Japanese Phase II Study	FNG vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	X
GOLDEN	FNG vs IFNβ1b	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	X
TRANSFORMS	FNG vs IFNβ1a im	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	✓
AFFIRM	NAT vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓
Saida 2017	NAT vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	X
TEMSO	TFN vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Teri in MS	TFN vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	X	X
TOWER	TFN vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
TENERE	TFN vs IFNβ1a sc	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X
DEFINE	DMF vs PLC	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓
CONFIRM	GA20 vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓
CONFIRM	DMF vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓

Badanie	Porównanie	Raportowane punkty końcowe <sup>a</sup>								
		ARR	Pacjenci wolni od rzutów	CDP-3	CDP-6	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	Rzuty wymagające podania sterydów	Rzuty wymagające hospitalizacji	NEDA
Bornstein 1987	GA20 vs PLC	✓	✓	X	X	✓	X	X	X	X
Copolymer 1 MS Study Group	GA20 vs PLC	✓	✓	X	X	✓	X	X	✓	X
European/Canadian GA Study	GA20 vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	X	X
GALA	GA40 vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	✓
GATE	GA20 vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	✓
BEYOND	IFNβ1b vs GA	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	X
Calabrese 2012	IFNβ1a sc vs IFNβ1a im vs GA20	✓	X	X	X	✓	X	X	X	X
CombiRX	IFNβ1a im vs GA20	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	✓
REGARD	IFNβ1a sc vs GA20	✓	✓	X	X	✓	✓ <sup>b</sup>	X	X	X
BRAVO	IFNβ1a im vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X
IFNβ MS Study	IFNβ1b vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	X
MSCRG	IFNβ1a im vs PLC	✓	✓	X	✓	X	✓ <sup>b</sup>	X	X	X
Ocrelizumab Phase II	IFNβ1a im vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	X
PRISMS	IFNβ1a sc vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
ADVANCE	PegIFNβ1a vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓
Etemadifar 2006	IFNβ1b vs IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	✓ <sup>c</sup>	✓	X	X	✓	✓	X	X	X
EVIDENCE	IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	✓

Badanie	Porównanie	Raportowane punkty końcowe <sup>a</sup>								
		ARR	Pacjenci wolni od rzutów	CDP-3	CDP-6	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	Rzuty wymagające podania sterydów	Rzuty wymagające hospitalizacji	NEDA
INCOMIN	IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	✓	✓	X	X	✓	✓ <sup>b</sup>	X	X	X
Stępień 2013	IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	✓	X	X	X	✓	X	X	X	X
Podsumowanie	–	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE

✓ - punkt końcowy dostępny w publikacjach źródłowych; ✓ - punkt końcowy dostępny w przeglądzie systematycznym Huelin 2017 (Evidera, Evidence, Value& Access by PPD); X - punkt końcowy nie raportowany w danym badaniu; TAK - istnieje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ALEM a FNG i NAT; NIE - brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ALEM a FNG i NAT z uwagi na brak możliwości utworzenia sieci przejść lub istotną heterogeniczność w zakresie definicji punktu końcowego;

a) W tabeli nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących rzutów z powikłaniami oraz rzutów z towarzyszącą zmianą EDSS, które nie były raportowane w żadnej z publikacji.

b) Przerwanie leczenia z powodu AE

c) Obliczenia własne

**Tabela 12.**  
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie punktów końcowych dla populacji wcześniej leczonej

Badanie	Porównanie	Raportowane punkty końcowe								
		ARR	Pacjenci wolni od rzutów	CDP-3	CDP-6	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	Rzuty wymagające podania sterydów	Rzuty wymagające hospitalizacji	NEDA
CAMMS223	ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	X	X	✓	X	X	X	X	X	X
CARE-MS-I	ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	X	X	✓	X	X	X	X	X	X
CARE-MS-II	ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
HA CARE-MS II	ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	✓	✓	X	✓	X	✓	X	X	✓
FREEDOMS	FNG vs PLC	✓	X	✓	X	X	X	X	X	X
FREEDOMS-II	FNG vs PLC	✓	X	✓	X	X	X	X	X	X
Japanese Phase II Study	FNG vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GOLDEN	FNG vs IFNβ1b <i>sc</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X



Badanie	Porównanie	Raportowane punkty końcowe								
		ARR	Pacjenci wolni od rzutów	CDP-3	CDP-6	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	Rzuty wymagające podania sterydów	Rzuty wymagające hospitalizacji	NEDA
<b>TRANSFORMS</b>	FNG vs IFNβ1a <i>im</i>	✓	X	✓	X	X	X	X	X	X
<b>AFFIRM</b>	NAT vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Saida 2017</b>	NAT vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	X
<b>TEMPO</b>	TFN vs PLC	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X
<b>Teri in MS</b>	TFN vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>TOWER</b>	TFN vs PLC	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X
<b>TENERE</b>	TFN vs IFNβ1a <i>sc</i>	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X
<b>DEFINE</b>	DMF vs PLC	✓	X	✓	X	X	X	X	X	X
<b>CONFIRM</b>	GA20 vs PLC	✓	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>CONFIRM</b>	DMF vs PLC	✓	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Bornstein 1987</b>	GA20 vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Copolymer 1 MS Study Group</b>	GA20 vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>European/Canadian GA Study</b>	GA20 vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>GALA</b>	GA40 vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>GATE</b>	GA20 vs PLC	✓	✓	X	X	✓	✓	X	X	✓
<b>BEYOND</b>	IFNβ1b vs GA20	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Calabrese 2012</b>	IFNβ1a <i>sc</i> vs IFNβ1a <i>im</i> vs GA20	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>CombiRX</b>	IFNβ1a <i>im</i> vs GA20	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Badanie	Porównanie	Raportowane punkty końcowe								
		ARR	Pacjenci wolni od rzutów	CDP-3	CDP-6	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	Rzuty wymagające podania sterydów	Rzuty wymagające hospitalizacji	NEDA
REGARD	IFNβ1a sc vs GA20	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BRAVO	IFNβ1a im vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IFNβ MS Study	IFNβ1b vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MSCRG	IFNβ1a im vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ocrelizumab Phase II	IFNβ1a im vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PRISMS	IFNβ1a sc vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ADVANCE	PegIFNβ1a vs PLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Etemadifar 2006	IFNβ1b vs IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EVIDENCE	IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	X	X	X	X	X	X	X	X	X
INCOMIN	IFNβ1a im vs IFNβ1b	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Stępień 2013	IFNβ1a im vs IFNβ1b	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Podsumowanie</b>	–	<b>NIE<sup>a</sup></b>	<b>NIE</b>	<b>NIE<sup>a</sup></b>	<b>NIE</b>	<b>NIE</b>	<b>NIE</b>	<b>NIE</b>	<b>NIE</b>	<b>NIE</b>

✓ - punkt końcowy dostępny w publikacjach źródłowych; ✓ - punkt końcowy dostępny wyłącznie w przeglądzie systematycznym Huelin 2017 (Evidera, Evidence, Value& Access by PPD); X - punkt końcowy nie raportowany w danym badaniu; NIE – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ALEM a FNG i NAT z uwagi na brak możliwości utworzenia sieci przezć lub istotną heterogeniczność badań.

a) Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z uwagi na ograniczenia badania TENERE

### 5.2.5. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena homogeniczności badań wykazała, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badania różnią się w pewnym stopniu, przede wszystkim w obszarze dotyczącym populacji. Jednocześnie nie stwierdzono istotnych rozbieżności w zakresie metodyki badań, interwencji, komparatorów czy punktów końcowych (z wyjątkiem NEDA).

Najważniejsze różnice odnośnie populacji zaznaczały się w zakresie wcześniejszej terapii DMT. Do 14 badań pacjentów kwalifikowano bez względu na wcześniejszą terapię, a odsetek pacjentów uprzednio stosujących DMT wahał się od 6 do 91%. Jedna praca w całości została zadeklowana pacjentom uprzednio leczonym (CARE MS II). W pozostałych uczestniczyli pacjenci uprzednio nieleczeni lub autorzy nie podali informacji nt. temat. Powyższe różnice mogą w pewnym stopniu wpływać na wyniki porównania pośredniego metodą MTC, tym niemniej biorąc pod uwagę, iż stanowi ono najlepszy dostępny sposób oceny efektywności klinicznej alemtuzumabu względem terapii opcjonalnych (fingolimodu i natalizumabu) zdecydowano o jego przeprowadzeniu w populacji ogólnej, co zapewnia dostępność odpowiedniej sieci połączeń, opartej o stosunkowo duże liczebnie próby. Założenie takie zostało przyjęte także w innych raportach HTA i przeglądach systematycznych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leków DMT w stwardnieniu rozsianym. Tym samym takie podejście wydaje się być w pełni uzasadnione i stanowi najlepszy sposób przeprowadzenia wnioskowania.

Analizowano również możliwość porównania alemtuzumabu z komparatorami w populacji pacjentów po niepowodzeniu DMT. W większości badań dla populacji mieszanej dostępne były wprawdzie analizy w podgrupie wcześniej leczonej, ale w żadnym nie przeprowadzono randomizacji ze stratyfikacją ze względu na tę cechę. Dla najważniejszych punktów końcowych, w tym głównie ARR i CDP-3 oraz CDP-6, istnieje wprawdzie teoretyczna możliwość utworzenia sieci połączeń w subpopulacji po wcześniejszym leczeniu DMT, jednakże jedno z kluczowych porównań tj. teryflunomid vs IFN $\beta$ 1a sc oparte byłoby wyłącznie na podgrupie badania TENERE, liczącej zaledwie 38 pacjentów, w dodatku nierównomiernie rozłożonych pomiędzy ramieniem teryflunomidu (13 pacjentów) i ramieniem IFN $\beta$ 1a sc (25 pacjentów). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia (brak stratyfikacji, niewielkie liczebności niektórych połączeń) odstąpiono od przeprowadzenia MTC w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu DMT, gdyż jego wyniki obarczone byłyby dużą niepewnością, a ich przydatność przy wnioskowaniu niewielka.

## 6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ OBSERWACYJNYCH

Badanie Kalincik 2017 zostało opisane jako wieloośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp wg AOTMiT IIIB)<sup>1</sup>, którego wiarygodność oceniono w skali NOS na 9/9 pkt. Populację badania stanowili pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem RRMS, leczeni przez okres 3–5 lat alemtuzumabem, natalizumabem, fingolimodem lub IFN $\beta$ 1a sc. Pomimo faktu, iż IFN $\beta$ 1a sc nie stanowi komparatora w ramach analiz HTA dla produktu leczniczego Lemtrada, został uwzględniony w niniejszym opisie celem prezentacji pełnego zakresu danych, zwłaszcza w kontekście zebranych dowodów naukowych z badań eksperymentalnych (CARE-MS II). Kryterium włączenia do badania spełniło 189 pacjentów poddanych leczeniu alemtuzumabem, 1160 pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem, 828 pacjentów poddanych leczeniu fingolimodem oraz 2155 pacjentów poddanych leczeniu IFN $\beta$ 1a sc, którzy pochodzili z 77 ośrodków z 23 krajów (m.in Niemcy, Irlandia, UK). Z powodu występowania różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, prowadzących do powstania różnic w zakresie efektu predyspozycji (*propensity*) do otrzymania jednej z porównywanych terapii, w badaniu przeprowadzono procedurę dopasowania kohort, która pozwoliła na bardziej równomierny rozkład czynników zakłócających pomiędzy porównywanymi grupami. Dopasowanie polegało na sparowanym odcinaniu danych oraz na zastosowaniu skorygowanych modeli statystycznych.<sup>2</sup> Łącznie wyodrębniono 6 dopasowanych kohort dla następujących porównań: alemtuzumab vs natalizumab, alemtuzumab vs fingolimod oraz alemtuzumab vs IFN $\beta$ 1a sc. Dla porównania alemtuzumabu z natalizumabem uwzględniono 138 pacjentów leczonych alemtuzumabem i 223 leczonych natalizumabem, do porównania alemtuzumabu z fingolimodem włączono 114 pacjentów leczonych alemtuzumabem i 195 pacjentów leczonych fingolimodem, a w przypadku porównania alemtuzumabu z IFN $\beta$ 1a sc zakwalifikowano 156 pacjentów leczonych alemtuzumabem i 282 pacjentów leczonych IFN $\beta$ 1a sc.

Średni stopień niepełnosprawności wg skali EDSS wynosił 3 pkt. W okresie 12 mies. przed oceną początkową pacjenci doświadczali średnio od 1,7 do 2,1 rzutów, a średni czas trwania choroby wahał się od 2,7 do 4,2 lat. Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT był dość zróżnicowany pomiędzy porównaniami i wynosił:

- dla porównania alemtuzumab vs natalizumab: 36% vs 45%,
- dla porównania alemtuzumab vs fingolimod: 54% vs 57%
- dla porównania alemtuzumab vs IFN $\beta$ 1a: 35% vs 35%.

<sup>1</sup> W badaniu nie określono jednoznacznie kierunku obserwacji. Ze względu na obecność w kryteriach włączenia wyrażenia przez pacjentów świadomej zgody na udział w badaniu przyjęto, iż badanie to jest prospektywne. Jednakże możliwe jest, iż prospektywnie badano wyłącznie kohortę leczoną ALEM, natomiast dane dla komparatorów zostały zebrane retrospektywnie.

<sup>2</sup> Kohortę leczoną ALEM wzbogacono o pacjentów na wczesnym etapie choroby, charakteryzującym się znaczną aktywnością, natomiast dane dla NAT, FNG oraz IFN $\beta$ 1a pochodziły z danych MBase, umożliwiającymi ścisłe dopasowanie danych demograficznych i klinicznych pacjentów. Ryzyko zróżnicowania czasu trwania obserwacji pomiędzy ALEM a komparatorami zostało zminimalizowane poprzez sparowane odcinanie danych.

Pacjenci byli leczeni dawkami stosowanymi w aktualnej praktyce klinicznej w momencie przeprowadzenia badania. Alemtuzumab podawano w dawce 12–24 mg dożylnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni w cyklu 1. lub przez 3 kolejne dni w cyklu 2., natalizumab w dawce 300 µg dożylnie co 4 tyg., fingolimod w dawce 0,5 mg doustnie raz na dobę oraz IFNβ1a sc w dawce 44 µg podawanym podskórnie 3 razy w tyg. W badaniu nie podano jaki odsetek pacjentów był leczonych wyższą dawką alemtuzumabu niż 12 mg oraz jakie były przyczyny podania zwiększonej dawki. Okres obserwacji był dostosowany pod względem sparowanego porównania, a jego mediana wynosiła 2,1 lat dla porównania alemtuzumab vs natalizumab, 1,7 lat dla porównania alemtuzumab vs fingolimod oraz 2,1 lat dla porównania alemtuzumab vs IFNβ1a sc.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła roczna częstość występowania rzutów choroby (ARR) w czasie stosowanego leczenia. Dodatkowo oceniono również skumulowane ryzyko rzutu choroby, nasilenie i poprawę niepełnosprawności oraz odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono nasilenia się niepełnosprawności, a także odsetek pacjentów ze zmniejszoną niepełnosprawnością. Poza pierwszorzędową analizą w badaniu dokonano również analiz drugorzędowych, do których włączono pacjentów z wysoką aktywnością choroby przed rozpoczęciem badania, definiowaną jako obecność  $\geq 2$  rzutów w roku poprzedzającym badanie lub  $\geq 3$  w ciągu ostatnich dwóch lat oraz z wcześniejszymi rzutami choroby w trakcie leczenia, a także przeprowadzono analizy wrażliwości. Do drugorzędowej analizy w populacji z wysoką aktywnością choroby włączono 103 pacjentów leczonych alemtuzumabem oraz 382 pacjentów leczonych natalizumabem dla porównania alemtuzumab vs natalizumab, 82 pacjentów leczonych alemtuzumabem oraz 261 pacjentów leczonych fingolimodem dla porównania alemtuzumab vs fingolimod, a także 118 pacjentów leczonych alemtuzumabem i 696 pacjentów leczonych IFNβ1a sc dla porównania alemtuzumab vs IFNβ1a sc. W badaniu nie podano szczegółowej charakterystyki powyższych pacjentów.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz informacje odnośnie metodyki badania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 13, Tabela 14), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (C.1).

**Tabela 13.**  
**Metodyka badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej**

Badanie	Typ badania	Interwencja	Dawkowanie	Mediana OB [lata]	Lokalizacja	NOS
Kalincik 2017	Kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	ALEM	12–24 mg <i>iv</i> raz na dobę przez 5 dni w cyklu 1. lub przez 3 dni w cyklu 2.	ALEM vs NAT: 2,1 ALEM vs FNG: 1,7 ALEM vs IFNβ1a sc: 2,1	Wieloośrodkowe (23 kraje)	9/9
		NAT	300 µg <i>iv</i> co 4 tyg.			
		FNG	0,5 mg <i>po</i> raz na dobę			
		IFNβ1a sc	44 µg <i>sc</i> 3 razy w tyg.			

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do analizy efektywności rzeczywistej**

Badanie	Porównanie	Interwencja	N	Czas trwania choroby [lata]	Średnia liczba rzutów <sup>a</sup>	Średnia EDSS [pkt]	Wcześniejsze leczenie DMT [%]
<b>Kalincik 2017</b>	ALEM vs NAT	ALEM	138	3,3	2	3,0	36
		NAT	223	2,7	2	3,0	45
	ALEM vs FNG	ALEM	114	3,9	1,8	3,0	54
		FNG	195	4,2	1,7	3,0	57
	ALEM vs IFNβ1a sc	ALEM	156	3,1	2	3,0	35 <sup>b</sup>
		IFNβ1a sc	282	2,8	2,1	3,0	35 <sup>b</sup>

Powyższe charakterystyki przedstawiono dla uwzględnionych przez badaczy analizie dopasowanych kohort, spośród wszystkich spełniających kryteria włączenia do badania pacjentów (ALEM: 189 pacjentów, NAT: 1160 pacjentów, FNG: 828 pacjentów, IFNβ1a sc: 2155 pacjentów).

a) Średnia liczba rzutów w ciągu 12 mies. przed oceną początkową.

b) W badaniu podano, iż odsetek pacjentów leczonych najbardziej aktywnymi terapiami (IFNβ, GA, DMF, FNG, NAT, MTX, inne) wynosił 31% w grupie ALEM oraz 34% w grupie IFNβ1a sc.

## 7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

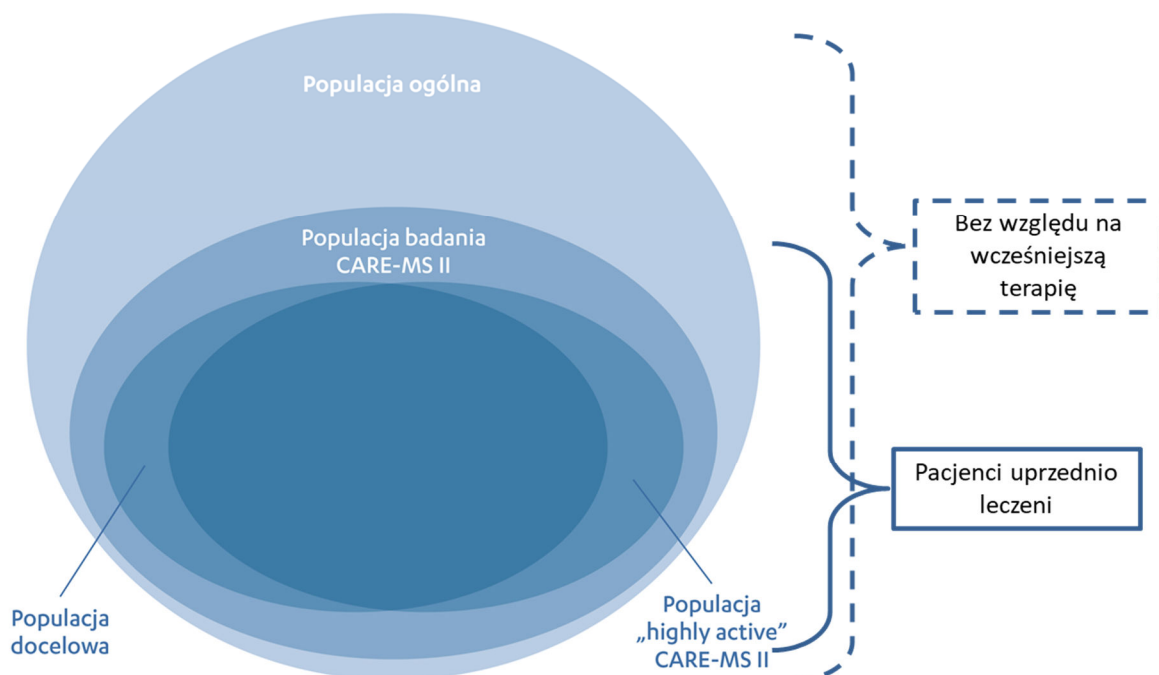
### 7.1. Wyniki dla bezpośredniego porównania ALEM z IFN $\beta$ 1a sc

Ze względu na brak badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu w populacji w pełni zgodnej z docelową wyniki dla porównania bezpośredniego alemtuzumabu z IFN $\beta$ 1a sc zaprezentowano w odniesieniu do dwóch populacji, które można uznać za najbardziej zbliżone do charakterystyki populacji docelowej:

- populacji ogólnej badania CARE MS II, uwzględniającej pacjentów uprzednio leczonych z:
  - $\geq 2$  rzutami w ciągu 2 lat przed randomizacją, w tym  $\geq 1$  rzutem podczas terapii IFN $\beta$  lub GA (po co najmniej 6 mies. terapii) oraz
  - $\geq 9$  zmianami T2 ( $\geq 3$  mm w 1 wymiarze) lub
  - $\geq 1$  zmianą GD+ ( $\geq 3$  mm w 1 wymiarze) i  $\geq 1$  zmianą T2 w mózgu lub
  - zmianą w rdzeniu kręgowym w związku z MS i  $\geq 1$  zmianą T2 w mózgu;
- subpopulacji badania CARE-MS II, tj grupy „highly active” (HA CARE-MS II), uwzględniającej pacjentów z  $\geq 2$  rzutami w ciągu 12 mies. przed randomizacją oraz  $\geq 1$  zmianą GD+ (Rysunek 4).

Zależności pomiędzy poszczególnymi populacjami prezentuje rysunek poniżej (Rysunek 4).

**Rysunek 4.**  
Różnice w zakresie definicji populacji pomiędzy proponowanym Programem Lekowym a dostępnymi dowodami naukowymi



### 7.1.1. Rzuty

Wykazano istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad IFNβ1a sc w zakresie rocznej częstości rzutów (ARR), odsetka pacjentów z rzutem, odsetka pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów, odsetka pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji oraz odsetka pacjentów wolnych od rzutu. Spójne wyniki, zarówno odnośnie kierunku, jak również wielkości efektu, uzyskano w subpopulacji „*highly active*” (Tabela 15, Tabela 17, Tabela 18, Wykres 1, Wykres 2).

Ponadto analiza rocznej częstości rzutów w zależności od wcześniejszego leczenia w populacji ogólnej wskazuje na istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad IFNβ1a sc niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii (Tabela 16).

**Tabela 15.**  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ARR

Badanie	OB [tyg.]	ALEM		IFNβ1a sc		ALEM vs IFNβ1a sc	p <sup>a</sup>
		N	ARR [95% CI]	N	ARR [95% CI]	Rate ratio [95% CI]	
CARE-MS II	104	426	0,26 [0,21; 0,33]	202	0,52 [0,41; 0,66]	<b>0,50 [0,41; 0,60]</b>	<0,0001
HA CARE MS II	104	101	0,33 [0,24; 0,46]	42	0,65 [0,47; 0,90]	<b>0,51 [0,36; 0,73]</b>	0,0044

a) Wartości p raportowane przez autorów badania.

**Tabela 16.**  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ARR dla populacji ogólnej CARE MS II w zależności od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia

Wcześniejsze leczenie <sup>a</sup>	OB [tyg.]	ALEM		IFNβ1a sc		ALEM vs IFNβ1a sc	P
		N	ARR [95% CI]	N	ARR [95% CI]	Rate ratio [95% CI]	
IFNβ ogółem	104	350	0,28 [0,23; 0,33]	168	0,56 [0,46; 0,68]	<b>0,50 [0,41; 0,61]</b>	Bd
IFNβ1a sc	104	146	0,28 [0,21; 0,37]	73	0,62 [0,47; 0,82]	<b>0,45 [0,33; 0,61]</b>	Bd
GA	104	146	0,29 [0,23; 0,37]	69	0,55 [0,41; 0,75]	<b>0,53 [0,39; 0,72]</b>	Bd

a) Wartość p dla porównania podgrup niezależnych (test interakcji) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic.

**Tabela 17.**  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odsetka pacjentów z rzutami

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Pacjenci z rzutem MS</b>						
CARE-MS II	104	147/426 (35)	104/202 (51)	<b>0,50 [0,35; 0,70]</b>	<b>NNT = 6 [4; 12]</b>	Bd
HA CARE MS II <sup>p</sup>	104	36/101 (36)	25/42 (60)	<b>0,38 [0,18; 0,79]</b>	<b>NNT = 5 [3; 16]</b>	Bd
<b>Pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów</b>						
CARE-MS II	104	111/426 (26)	86/202 (43)	<b>0,48 [0,33; 0,68]</b>	<b>NNT = 7 [5; 12]</b>	<0,0001
<b>Pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji</b>						
CARE-MS II	104	31/426 (7)	23/202 (11)	0,61 [0,35; 1,08]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,0045

a) Wartości p raportowane przez autorów badania.



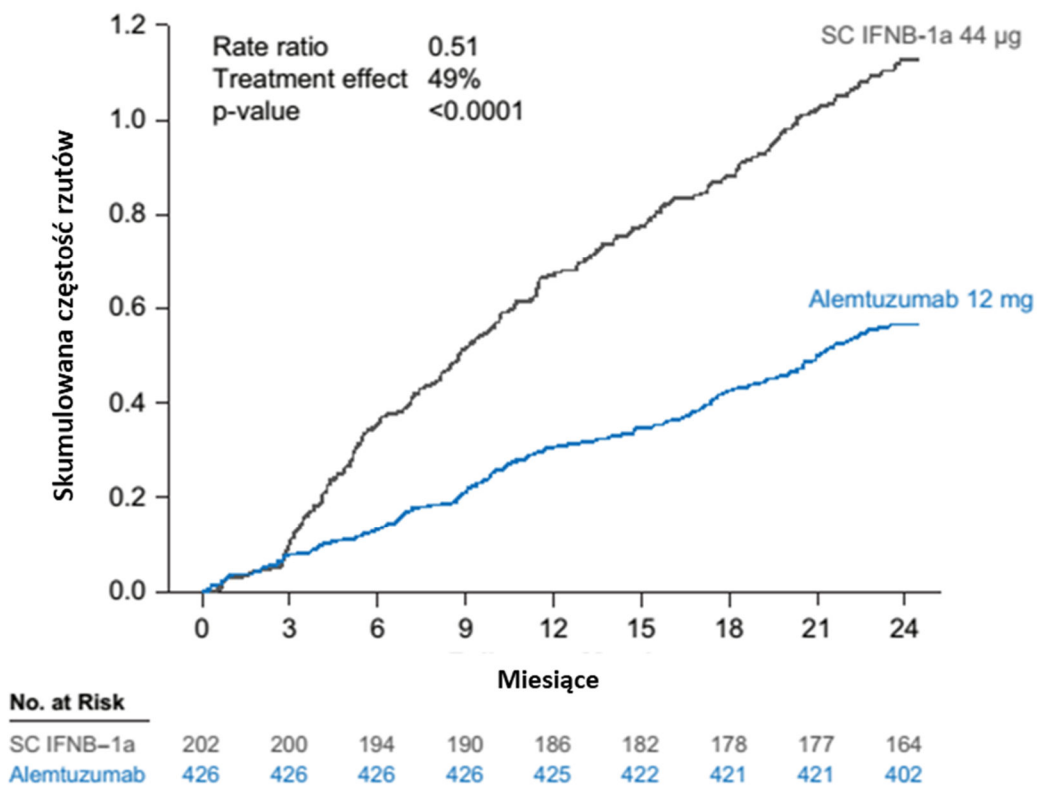
b) Analiza *post-hoc*

**Tabela 18.**  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutu

Badanie	OB [tyg.]	ALEM		IFNβ1a sc		ALEM vs IFNβ1a sc	p <sup>a</sup>
		N	% [95% CI] <sup>b</sup>	N	% [95% CI] <sup>b</sup>	HR [95% CI] <sup>c</sup>	
CARE-MS II	104	426	65,4 [60,7; 69,7]	202	46,7 [39,5; 53,5]	<b>0,53 [0,41; 0,69]</b>	<0,0001
HA CARE MS II <sup>d</sup>	104	bd	65,4 [bd]	bd	35,8 [bd]	bd	0,0018

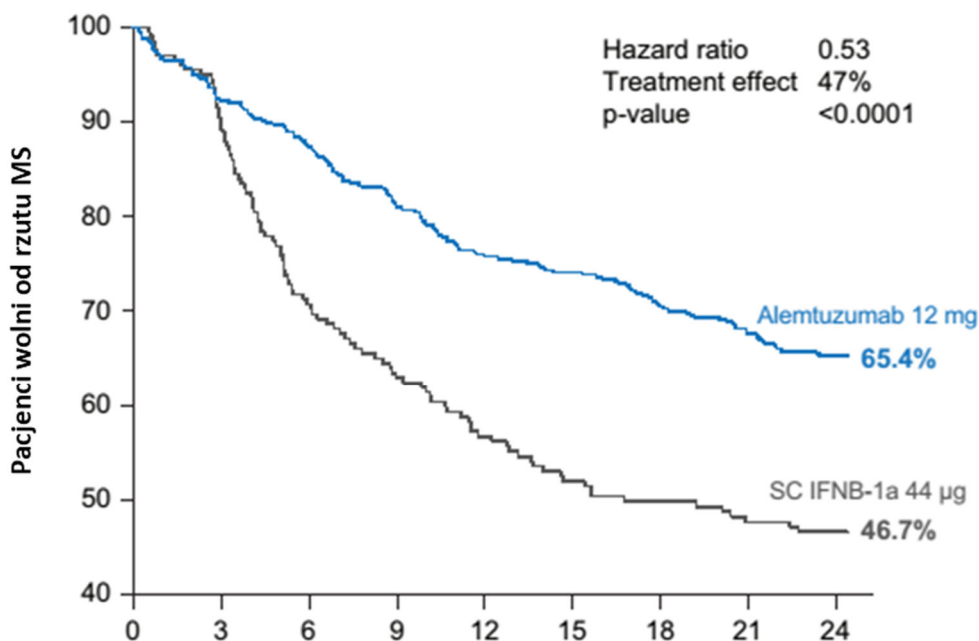
- a) Wartości p raportowane przez autorów badania.  
 b) Wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera.  
 c) Wartości HR raportowane przez autorów badania.  
 d) Analiza *post-hoc*

**Wykres 1.**  
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu dla populacji ogólnej CARE MS-II



Wykres 2.

Wykres Kaplana-Meiera w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS dla populacji ogólnej CARE-MS II

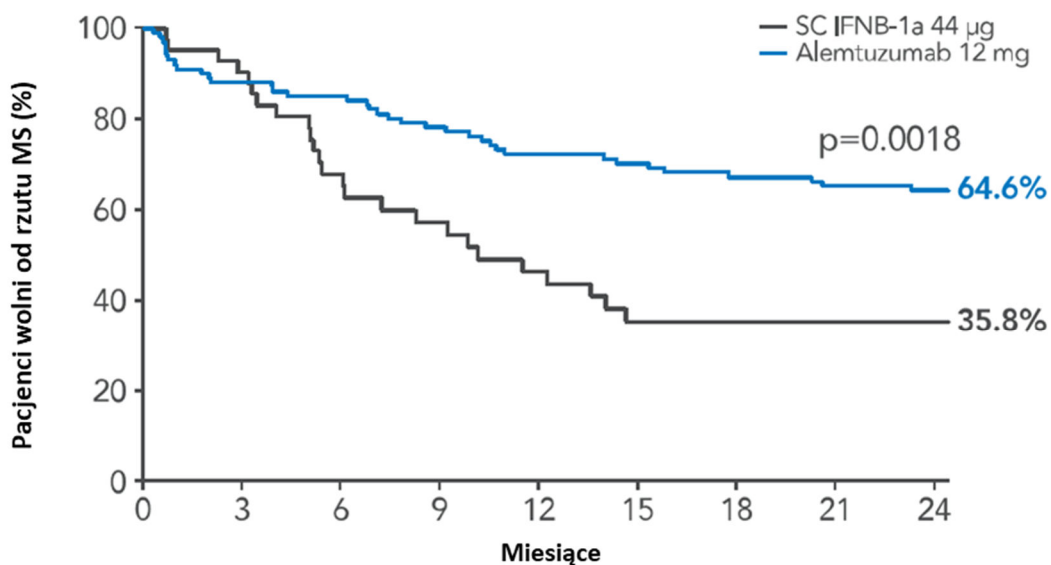


**No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
SC IFNB-1a	202	190	139	125	109	101	94	90	79
Alemtuzumab	426	402	377	354	325	313	303	291	266

Wykres 3.

Wykres Kaplana-Meiera w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS dla subpopulacji „highly active”



No. of patients:	0	3	6	9	12	15	18	21	24
	42	38	26	21	17	14	13	13	13
	101	89	86	80	73	70	68	66	62

### 7.1.2. Niepełnosprawność

Wyniki badania CARE-MS II wskazują, iż alemtuzumab w porównaniu z IFN $\beta$ 1a sc istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów z utrwaloną poprawą przebiegu MS w okresie 3 i 6 mies. (CDI-3, CDI-6) oraz istotnie statystycznie zmniejszał odsetek pacjentów z utrwaloną progresją przebiegu MS w okresie 6 mies. (CDP-6) w populacji ogólnej (Tabela 19, Wykres 5). W grupie alemtuzumabu niższy był również odsetek pacjentów z utrwaloną progresją w przebiegu MS w okresie 3 mies. (CDP-3), aczkolwiek w tym przypadku różnica nie przekroczyła progu istotności statystycznej (Tabela 19, Wykres 4). W zakresie pozostałych punktów odnoszących się do zmiany stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i MSFC wykazano istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad IFN $\beta$ 1a sc w populacji ogólnej (Tabela 21).

Spójne wyniki, zarówno odnośnie kierunku, jak również wielkości efektu, uzyskano w subpopulacji „highly active” w odniesieniu do zmiany stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (Tabela 21), natomiast w odniesieniu do CDI-6 i CDP-6 numerycznie różnice pomiędzy alemtuzumabem a IFN $\beta$ 1a sc były zbliżone jak w populacji ITT, przy czym nie odnotowano istotności statystycznej pomiędzy grupami, co należy tłumaczyć niewystarczającą mocą badania do wykazania różnic w podgrupie „highly active” (Tabela 19, Wykres 6).

Analiza w warstwach w zależności od rodzaju wcześniejszego leczenia dla CDP-6 wskazała, że skuteczność alemtuzumabu nie jest zależna od rodzaju wcześniejszej terapii o czym świadczy wartość parametru względnego spójna z wynikiem dla całej populacji badania. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy alemtuzumabem a IFN $\beta$ 1a sc, w podgrupie pacjentów leczonych IFN $\beta$ 1a sc i GA należy tłumaczyć brakiem wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic (niewielkie liczebnie grupy) aniżeli brakiem rzeczywistego efektu alemtuzumabu (Tabela 20).

**Tabela 19.**  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przebiegu MS

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFN $\beta$ 1a sc	ALEM vs IFN $\beta$ 1a sc	p <sup>a</sup>
		% [95%CI] <sup>b</sup>	% [95%CI] <sup>b</sup>	HR [95% CI] <sup>c</sup>	
<b>CDP-3</b>					
CARE-MS II	104	16,9 [bd]	23,1 [bd]	0,72 [0,49; 1,04]	0,0799
<b>CDP-6</b>					
CARE-MS II	104	12,7 [9,9; 16,3]	21,1 [16,0; 27,7]	<b>0,58 [0,38; 0,87]</b>	0,0084
HA CARE MS II	104	9,0 [bd]	17,6 [bd]	0,49 [bd]	0,1516
<b>CDI-3</b>					
CARE-MS II <sup>d</sup>	104	34,7 [bd]	19,4 [bd]	2,13 [bd]	0,0003
<b>CDI-6</b>					
CARE-MS II	104	28,8 [24,2; 34,1]	12,9 [8,3; 19,8]	<b>2,57 [1,57; 4,20]</b>	0,0002
HA CARE MS II <sup>d</sup>	104	31 [bd]	16 [bd]	bd	0,0773

a) Wartości p raportowane przez autorów badania.

b) Wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera.

- c) Wartości HR raportowane przez autorów badania.  
d) Analiza *post-hoc*

**Tabela 20.**  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do CDP-6 dla populacji ogólnej badania CARE-MS II w zależności od wcześniejszego leczenia

Wcześniejsze leczenie <sup>a</sup>	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		P
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI]	
IFNβ ogółem	104	46/350 (13)	34/168 (20)	<b>0,58 [0,37; 0,90]</b>	<b>NNT = 15 [8; 1566]</b>	Bd
IFNβ1a sc	104	19/146 (13)	16/73 (22)	0,54 [0,28; 1,04]	-0,09 [-0,20; 0,02]	Bd
GA	104	19/146 (13)	14/69 (20)	0,56 [0,28; 1,12]	-0,07 [-0,18; 0,04]	Bd

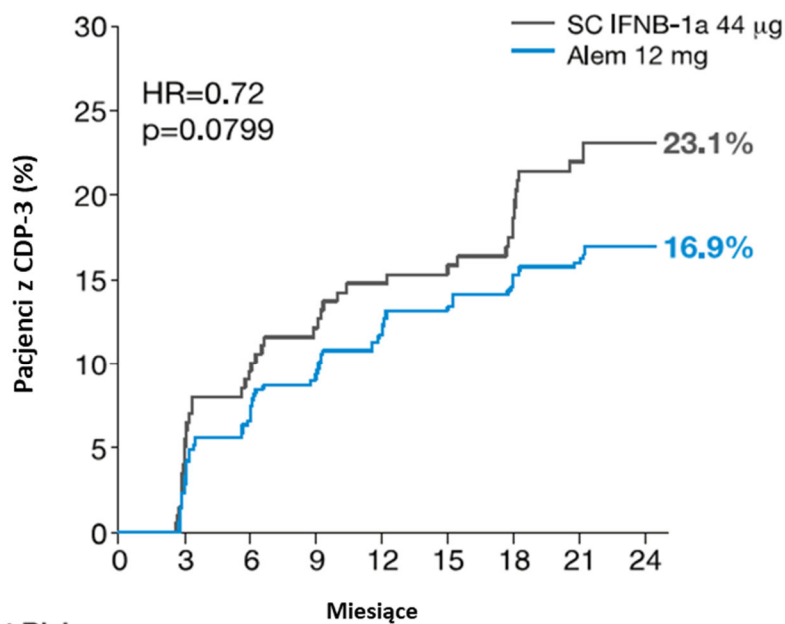
- a) Wartość p dla porównania podgrup niezależnych (test interakcji) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic.  
b) Wartości HR raportowane przez autorów badania.

**Tabela 21.**  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany stopnia niepełnosprawności

Badanie	OB [tyg.]	ALEM		IFNβ1a sc		ALEM vs IFNβ1a sc	p <sup>a</sup>
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI]	
<b>Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS</b>							
CARE-MS II	104	426	-0,17 [-0,29; -0,05]	202	0,24 [0,07; 0,41]	<b>-0,41 [-0,62; -0,20]</b>	<0,0001
HA CARE MS II <sup>b</sup>	104	101	bd	42	bd	<b>-0,43<sup>c</sup> [bd]</b>	0,0449
<b>Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali MSFC</b>							
CARE-MS II	104	426	0,08 [0,04; 0,12]	202	-0,04 [-0,1; 0,02]	<b>0,12 [0,05; 0,19]</b>	0,002

- a) Wartość p raportowane przez autorów badania.  
b) Analiza *post-hoc*  
c) Wartość MD raportowana przez autorów badania.

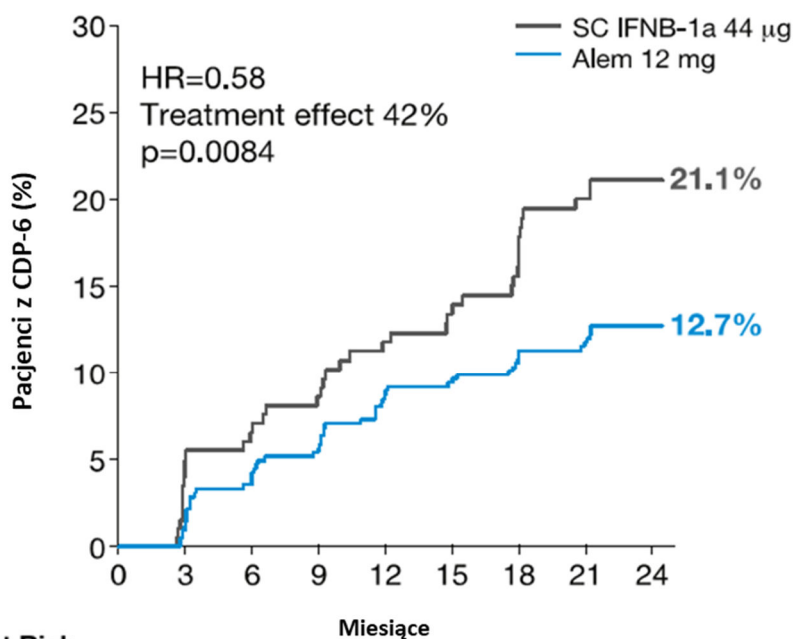
**Wykres 4.**  
Czas do wystąpienia utrwalonej progresji przebiegu MS w czasie 3 mies. dla populacji ogólnej CARE-MS II



**No. at Risk**

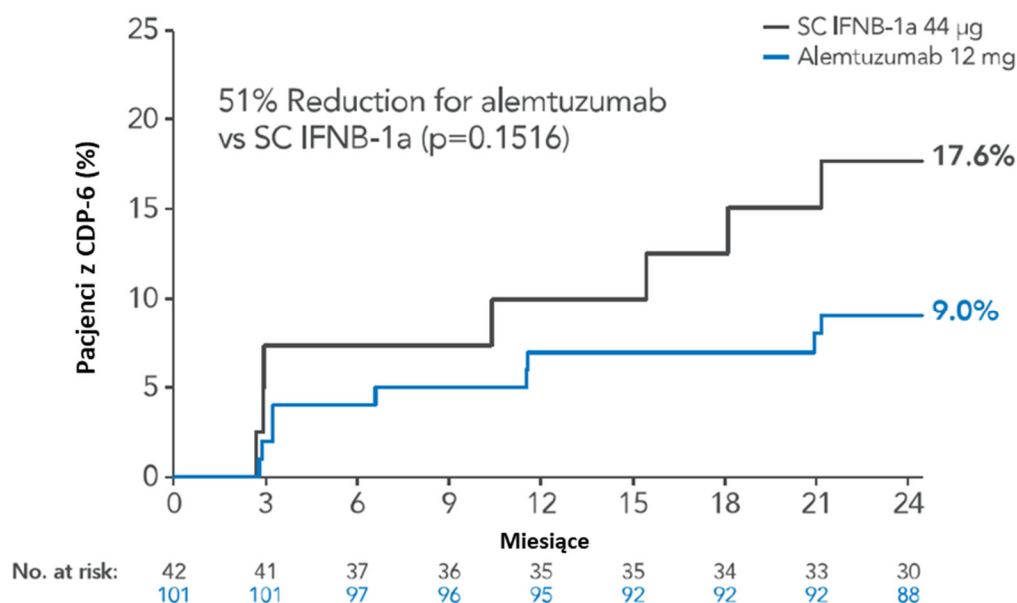
SC IFNB-1a	202	200	179	168	160	156	151	141	127
Alem 12 mg	426	426	402	389	378	367	363	356	338

**Wykres 5.**  
Czas do wystąpienia utrwalonej progresji przebiegu MS w czasie 6 mies. dla populacji ogólnej CARE-MS II



**No. at Risk**

SC IFNB-1a	202	200	184	175	167	162	155	145	131
Alem 12 mg	426	426	412	404	392	384	380	375	354

**Wykres 6.****Czas do wystąpienia utrwalonej progresji przebiegu MS w czasie 6 mies. dla subpopulacji „highly active”****7.1.3. Zmiany w obrazie MRI**

Wyniki badania CARE-MS II wskazują, że alemtuzumab w porównaniu do IFNβ1a sc istotnie statystycznie zmniejszył odsetek pacjentów z nowymi lub powiększającymi się zmianami widocznymi w obrazie MRI T2-zależnym oraz odsetek pacjentów ze zmianami GD+ widocznymi w obrazie MRI w populacji ogólnej (Tabela 22). Istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad IFNβ1a sc zaobserwowano również w odniesieniu do zmiany objętości frakcji mózgu (Tabela 23). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany objętości ognisk T2-zależnych (Tabela 23).

Wyniki uzyskane w subpopulacji „highly active” były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, z wyjątkiem zmiany objętości frakcji mięszu mózgu, w przypadku której nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 22, Tabela 23).

**Tabela 22.****Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odsetka pacjentów ze zmianami widocznymi w obrazowaniu MRI**

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami widocznymi w obrazie MRI T2-zależnym</b>						
CARE-MS II	104	186/403 (46)	127/187 (68)	<b>0,40 [0,28; 0,58]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>	<0,0001
HA CARE MS II <sup>b</sup>	104	60/101 (59)	39/42 (93)	<b>0,11 [0,03; 0,39]</b>	<b>NNT = 3 [3;5]</b>	Bd

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Pacjenci ze zmianami GD+ widocznymi w obrazie MRI</b>						
CARE-MS II	104	38/410 (9)	44/190 (23)	<b>0,34 [0,21; 0,54]</b>	<b>NNT = 8 [5; 14]</b>	<0,0001
HA CARE MS II <sup>b</sup>	104	22/101 (22)	22/42 (53)	<b>0,25 [0,12; 0,55]</b>	<b>NNT = 4 [3; 8]</b>	Bd

a) p raportowane przez autorów badania.

b) Analiza *post-hoc*

Tabela 23.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmian widocznych w obrazowaniu MRI

Badanie	OB [tyg.]	ALEM		IFNβ1a sc		p <sup>a</sup>
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	
<b>Zmiana objętości ognisk T2-zależnych (%)</b>						
CARE-MS II	104	426	-1,27 [-12,70; 7,78]	202	-1,23 [-11,13; 11,39]	0,14
<b>Zmiana objętości frakcji miąższu mózgu (%)</b>						
CARE-MS II	104	426	-0,62 [-1,30; 0,01]	202	-0,81 [-1,54; 0,20]	0,01
HA CARE MS II <sup>b</sup>	104	94	-0,85 [-0,98; -0,77] <sup>c</sup>	36	-1,19 [-1,44; -0,99] <sup>c</sup>	0,1037

a) p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

b) Analiza *post-hoc*

c) Mediana (95%CI)

#### 7.1.4. Aktywność choroby

Aktywność choroby oceniano analizując odsetek pacjentów wolnych od aktywności klinicznej oraz aktywności choroby w obrazie MRI. Wyniki analizy statystycznej wskazują na znamiennej statystycznie przewagę alemtuzumabu nad IFNβ1a sc w zakresie wszystkich punktów końcowych zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji „*highly active*” (Tabela 24).

Tabela 24.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do aktywności choroby

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Pacjenci wolni od aktywności klinicznej choroby</b>						
CARE-MS II	104	254/426 (60)	83/202 (41)	<b>2,12 [1,51; 2,98]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>	<0,0001
HA CARE MS II <sup>b</sup>	104	62/101 (61)	14/42 (33)	<b>3,18 [1,49; 6,77]</b>	<b>NNT = 4 [3; 10]</b>	0,0027
<b>Pacjenci wolni od aktywności MRI choroby</b>						
CARE-MS II	104	209/395 (53)	58/184 (32)	<b>2,44 [1,69; 3,53]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>	<0,0001
HA CARE MS II <sup>b</sup>	104	40/101 (40)	3/42 (8)	<b>8,52 [2,47; 29,46]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	0,0007
<b>Pacjenci wolni od aktywności MRI i klinicznej choroby (NEDA)</b>						
CARE-MS II	104	127/396 (32)	25/184 (14)	<b>3,00 [1,87; 4,81]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	<0,0001
HA CARE MS II <sup>b</sup>	104	24/101 (24)	0/42 (0)	<b>26,87 [1,59; 452,99]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	0,0002

a) Wartości p raportowane przez autorów badania.

b) Analiza *post-hoc*

### 7.1.5. Jakość życia

Jakość życia w badaniu mierzono za pomocą trzech kwestionariuszy: dwóch oceniających ogólną jakość życia (SF-36 i EQ-5D) oraz jednego specyficznego dla MS tj. kwestionariusza FAMS. Kwestionariusz SF-36 wykorzystano do oceny psychicznego i fizycznego stanu zdrowia (komponenta PCS – *Physical component summary* i MCS – *Mental component summary*) na początku badania oraz po 12 i 24 miesiącach stosowania terapii. Z kolei ocena przeprowadzona w ramach kwestionariuszy EQ-5D oraz FAMS była dokonywana co 6 mies. (dla zachowania spójności prezentacje danych ograniczono do dwóch punktów czasowych – 12 i 24 mies.).

Wyniki analizy statystycznej w odniesieniu do komponenty oceniającej zdrowie psychiczne (MCS) w kwestionariuszu SF-36 wskazują na istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad IFN $\beta$ 1a sc po 12 mies. terapii, natomiast różnica pomiędzy interwencjami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej po 24 mies. terapii. Przewaga alemtuzumabu nad IFN $\beta$ 1a sc w ramach komponenty MCS zaznaczała się w domenie zdrowia psychicznego po 12 mies. terapii oraz w domenie oceniającej witalność po 12 mies. i po 24 mies. terapii. Z kolei wyniki analizy statystycznej w odniesieniu do komponenty oceniającej zdrowie fizyczne wskazują na istotną statystycznie korzyść ze stosowania ALEM w porównaniu do IFN $\beta$ 1a sc w obu analizowanych punktach czasowych. Przewaga alemtuzumabu nad IFN $\beta$ 1a sc w ramach komponenty PCS zaznaczała się w zakresie funkcjonowania fizycznego (12 mies. i 24 mies.), wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (12 mies.), bólu (12 mies.) oraz ogólnego postrzegania zdrowia (12 mies.) (Tabela 25, Wykres 7).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D po 12 i 24 mies. terapii, natomiast przewaga ALEM nad IFN $\beta$ 1a sc była zauważalna w ocenie EQ-VAS w obu punktach czasowych (Tabela 25, Wykres 9).

Ocena jakości życia uwarunkowanej przebiegiem i leczeniem MS wg kwestionariusza FAMS w obu punktach czasowych wskazuje na znamienne statystycznie przewagę alemtuzumabu nad IFN $\beta$ 1a sc w zakresie wyniku ogólnego (Tabela 25, Wykres 11) oraz w domenie odnoszącej się do poruszania, objawów, myślenia i zmęczenia oraz zadowolenia z życia. W pozostałych domenach odnotowano brak istotnych różnic pomiędzy terapiami. Szczegółowe wyniki w poszczególnych domenach zaprezentowano na wykresach zamieszczonych w Aneksie (D.5).

Wyniki analizy statystycznej w subpopulacji pacjentów „*highly active*” wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie komponenty MCS kwestionariusza SF-36 w obu punktach czasowych oraz istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad IFN $\beta$ 1a sc w zakresie komponenty PCS w obu punktach czasowych (Tabela 25, Wykres 8). Znamienne statystycznie przewaga alemtuzumabu nad IFN $\beta$ 1a sc zaznaczała się także w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-VAS po 24 mies. terapii (Tabela 25, Wykres 10), a także w ocenie jakości życia mierzonej wynikiem ogólnym w kwestionariuszu FAMS (Tabela 25, Wykres 12).



Tabela 25.  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ALEM (N=426)	IFNβ1a sc (N= 202)	ALEM vs IFNβ1a sc	p <sup>a</sup>
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
<b>SF-36 MCS</b>					
CARE-MS II	12	3,4 (bd)	1,5 (bd)	1,9 [bd]	0,0184
	24	2,3 (bd)	1,5 (bd)	0,73 [-0,91; 2,37] <sup>a</sup>	NS
HA CARE MS II	12	3,8 (bd)	2,9 (bd)	0,9 [bd]	NS
	24	3,4 (bd)	2,7 (bd)	0,7 [bd]	NS
<b>Zdrowie psychiczne</b>					
CARE-MS II	12	2,5 (8,94)	1,1 (10,21)	1,40 [-0,24; 3,04]	0,0147
	24	1,8 (10,55)	1,4 (10,47)	0,40 [-1,36; 2,16]	0,5672
<b>Wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne</b>					
CARE-MS II	12	2,2 (12,36)	0,3 (10,64)	1,90 [0,02; 3,78]	0,0558
	24	0,9 (12,23)	0,4 (10,67)	0,50 [-1,37; 2,37]	0,3463
<b>Funkcjonowanie społeczne</b>					
CARE-MS II	12	3,1 (10,30)	2,1 (9,78)	1,0 [-0,67; 2,67]	0,0825
	24	2,4 (11,26)	1,1 (9,83)	1,30 [-0,43; 3,03]	0,1300
<b>Witalność</b>					
CARE-MS II	12	2,9 (9,29)	0,9 (8,93)	<b>2,0 [0,49; 3,51]</b>	0,0008
	24	2,7 (10,30)	1,0 (8,82)	<b>1,7 [0,14; 3,26]</b>	0,0460
<b>SP-36 PCS</b>					
CARE-MS II	12	2,6 (bd)	0,8 (bd)	1,8 [bd]	0,0033
	24	2,5 (bd)	0,6 (bd)	<b>1,86 [0,54; 3,19]<sup>a</sup></b>	0,0052
HA CARE MS II	12	3,7 (bd)	-1,4 (bd)	5,1 [bd]	<0,01
	24	3,3 (bd)	-1,6 (bd)	4,9 [bd]	<0,01
<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>					
CARE-MS II	12	2,4 (7,77)	0,2 (6,84)	<b>2,20 [1,0; 3,4]</b>	<0,0001
	24	2,1 (8,26)	-0,7 (7,84)	<b>2,80 [1,46; 4,14]</b>	<0,0001
<b>Wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne</b>					
CARE-MS II	12	3,1 (10,36)	0,9 (8,57)	<b>2,2 [0,66; 3,74]</b>	0,0140
	24	3,2 (10,36)	1,5 (9,42)	1,7 [0,07; 3,33]	0,1182
<b>Ból</b>					
CARE-MS II	12	1,8 (9,46)	1,1 (7,88)	0,7 [-0,71; 2,11]	0,0485
	24	1,0 (10,19)	0,8 (9,11)	0,2 [-1,39; 1,79]	0,3571
<b>Ogólne postrzeganie zdrowia</b>					
CARE-MS II	12	2,8 (7,99)	1,5 (7,53)	<b>1,3 [0,01; 2,59]</b>	0,0350
	24	2,3 (8,82)	1,5 (8,50)	0,8 [-0,64; 2,24]	0,3732

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ALEM (N=426)	IFNβ1a sc (N= 202)	ALEM vs IFNβ1a sc	p <sup>a</sup>
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
<b>EQ-5D</b>					
CARE-MS II	12	0,040 (bd) <sup>b</sup>	0,010 (bd) <sup>b</sup>	0,03 [bd]	NS
	24	0,030 (bd) <sup>b</sup>	0,020 (bd) <sup>b</sup>	0,01 [bd]	NS
<b>EQ-VAS</b>					
CARE-MS II	12	5,0 (bd)	1,1 (bd)	3,9 [bd]	<0,01
	24	4,6 (bd)	-0,5 (bd)	<b>5,09 [2,21; 7,97]<sup>a</sup></b>	<0,01
HA CARE MS II	12	6,9 (bd)	3,0 (bd)	3,9 [bd]	NS
	24	7,4 (bd)	-0,9 (bd)	8,3 [bd]	0,01
<b>FAMS</b>					
CARE-MS II	12	7,9 (bd)	2,3 (bd)	5,6 [bd]	<0,05
	24	6,5 (bd)	1,3 (bd)	<b>5,23 [1,21; 9,26]<sup>a</sup></b>	<0,05
HA CARE MS II	12	9,9 (bd)	2,6 (bd)	7,3 [bd]	<0,05
	24	8,4 (bd)	-0,6 (bd)	9,0 [bd]	<0,05

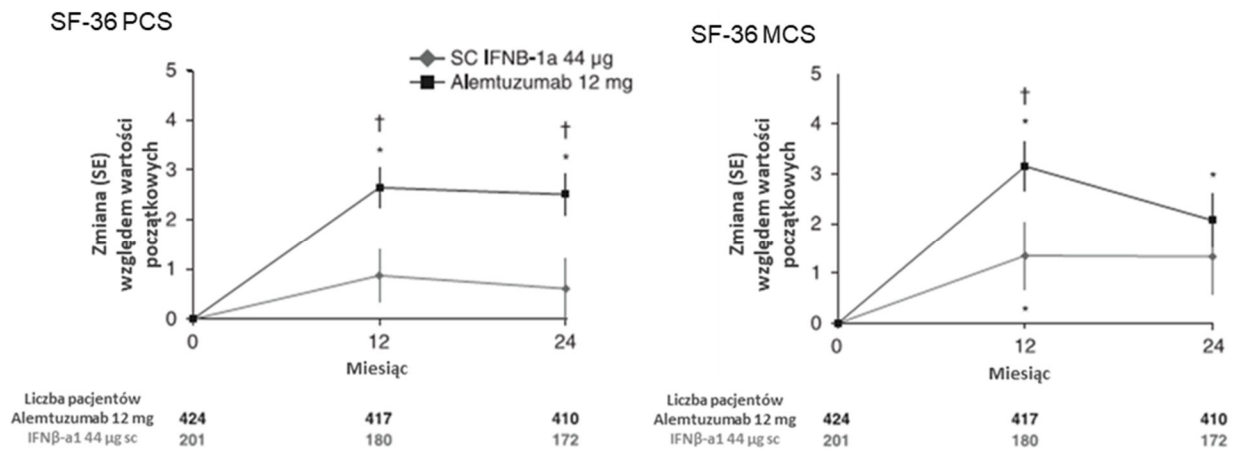
Wyniki przedstawiono w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości odczytane z wykresu

#### Wykres 7.

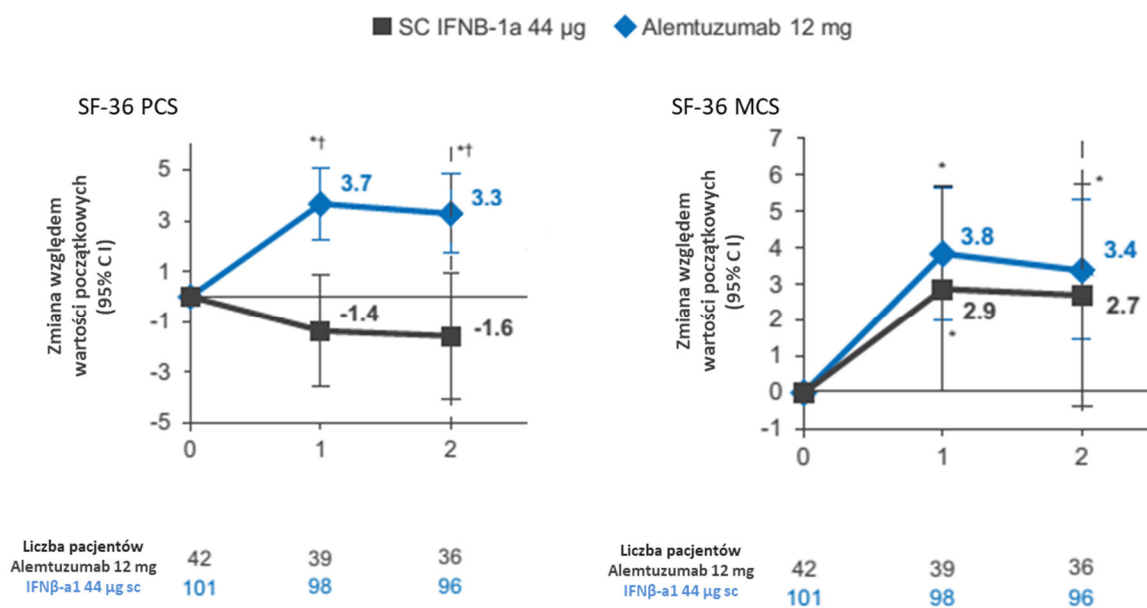
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 dla populacji ogólnej CARE-MS II



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi, p<0,05

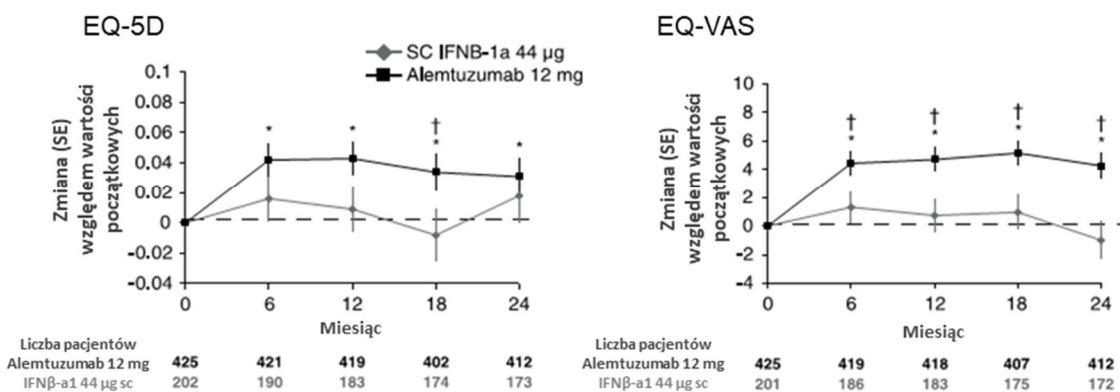
† Różnica pomiędzy grupami, p<0,05

**Wykres 8.**  
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 dla subpopulacji „highly active”



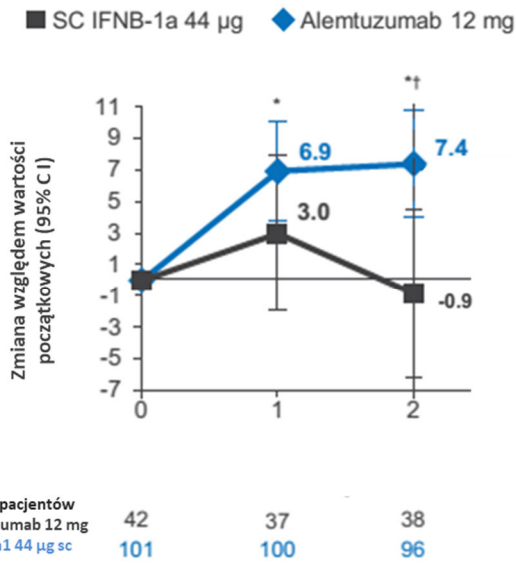
\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
† Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,01$

**Wykres 9.**  
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D dla populacji ogólnej CARE-MS II



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
† Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

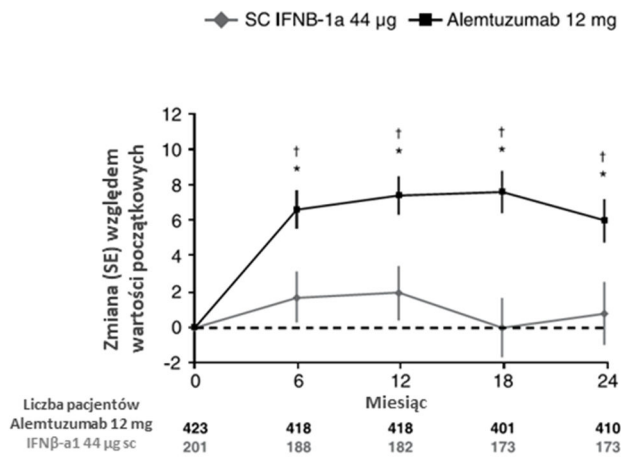
**Wykres 10.**  
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz EQ-VAS dla subpopulacji „highly active”



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,01$

† Różnica pomiędzy grupami,  $p = 0,01$

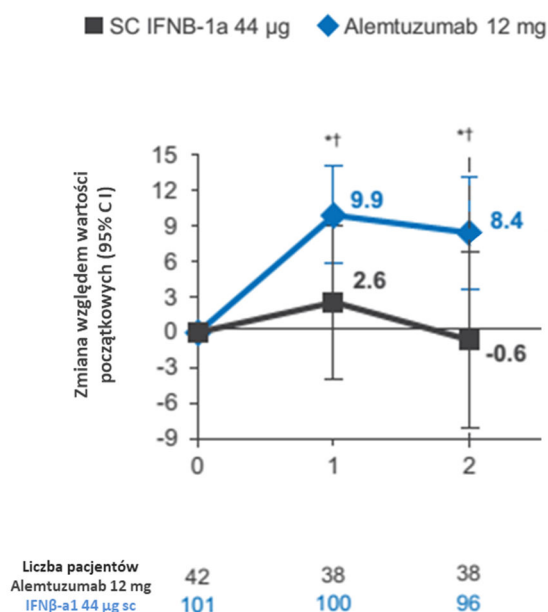
**Wykres 11.**  
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz FAMS dla populacji ogólnej CARE-MS II



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$

† Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

**Wykres 12.**  
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz FAMS dla subpopulacji „highly active”



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$

† Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

## 7.1.6. Bezpieczeństwo

### Bezpieczeństwo ogólne

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że alemtuzumab w porównaniu do IFNβ1a sc wprawdzie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, natomiast ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń bez uwzględnienia rzutów MS było porównywalne pomiędzy grupami (brak istotnych statystycznie różnic). Stosowanie alemtuzumabu w porównaniu do IFNβ1a sc wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem utraty ogółem z badania, a także istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia AE prowadzących do przerwania leczenia. Numerycznie niższy odsetek pacjentów doświadczających wystąpienia AE prowadzącego do przerwania badania obserwowano w grupie alemtuzumabu, tym niemniej różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej - parametr względny wskazywał na istotne statystycznie różnice z kolei parametr bezwzględny na brak różnic. W trakcie trwania badania odnotowano dwa zgony w grupie alemtuzumabu, przy czym w opinii badaczy żaden z nich nie był związany z zastosowanym leczeniem – jeden pacjent zmarł w wyniku wypadku samochodowego, drugi w wyniku zachłystowego zapalenia płuc.

W subpopulacji „highly active” nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, utraty z powodu AE, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania, a także zgonów.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa ogółem przedstawiono poniżej (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa ogólnego**

Badanie	OB	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>AE ogółem</b>						
CARE-MS II	104	428/435 (98)	191/202 (95)	<b>3,52 [1,34;9,22]</b>	<b>NNH = 26 [13; 203]</b>	bd
HA CARE MS II	104	103/103 (100)	39/42 (93)	18,34 [0,93; 363,20]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd
<b>SAE ogółem</b>						
CARE-MS II	104	85/435 (20)	44/202 (22)	0,87 [0,58; 1,31]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
HA CARE MS II	104	17/103 (17)	11/42 (26)	0,56 [0,24; 1,32]	-0,10 [-0,25; 0,05]	bd
<b>SAE bez uwzględnienia rzutów MS</b>						
CARE-MS II	104	58/435 (13)	26/202 (13)	1,04 [0,63; 1,71]	0,00 [-0,05; 0,06]	bd
<b>Utrata ogółem</b>						
CARE-MS II	104	20/436 (5)	56/231 (24)	<b>0,15 [0,09; 0,26]</b>	<b>NNT = 6 [4; 8]</b>	bd
<b>Utrata z powodu AE</b>						
CARE-MS II	104	2/436 (<1)	6/231 (3)	<b>0,17 [0,03; 0,86]</b>	-0,02 [-0,04; 0,0001]	bd
HA CARE MS II	104	1/103 (1)	1/42 (2)	0,40 [0,02; 6,58]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>						
CARE-MS II	104	14/435 (3)	15/202 (7)	<b>0,41 [0,20; 0,88]</b>	<b>NNT = 24 [13; 436]</b>	bd
HA CARE MS II	104	3/103 (3)	4/42 (10)	0,29 [0,06; 1,33]	-0,07 [-0,16; 0,03]	bd
<b>Zgony<sup>a</sup></b>						
CARE-MS II	104	2/435 (<1)	0/202 (0)	2,34 [0,11; 48,87]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
HA CARE MS II	104	1/103 (1)	0/42 (0)	1,24 [0,05; 31,15]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd

a) W opinii badaczy niezwiązane z leczeniem.

### Bezpieczeństwo szczegółowe

Szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej raportowanych działań niepożądanych ( $\geq 10\%$  w obu grupach pacjentów) należały: infekcje ogółem, zapalenie nosogardła, zapalenie dróg moczowych, zapalenie górnych dróg oddechowych, zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem, zmęczenie, ból głowy i rzut MS. W grupie alemtuzumabu istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu IFNβ1a sc było ryzyko wystąpienia reakcji związanych z podaniem, ryzyko objawów grypopodobnych, rumienia w miejscu podania oraz rzutu MS analizowanego w ramach profilu bezpieczeństwa. Pacjenci stosujący alemtuzumab w porównaniu do IFNβ1a sc istotnie statystycznie częściej doświadczali infekcji ogółem (w tym zapalenia dróg moczowych, infekcji wirusem *Herpes*), zaburzeń tarczycy ogółem (w tym nadczynności tarczycy, niedoczynności tarczycy, zapalenia tarczycy), gorączki, bólu, dyskomfortu w klatce piersiowej, bólu głowy, zawrotów głowy, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – wysypki, pokrzywki, świądu i uogólnionej wysypki. Większość raportowanych infekcji miała charakter łagodny do umiarkowanego, a zastosowanie acyklowiru po podaniu alemtuzumabu istotnie ograniczyło występowanie infekcji wirusem *Herpes*. Zaburzenia

w funkcjonowaniu tarczycy były skutecznie leczone standardowymi metodami. W trakcie trwania badania w grupie alemtuzumabu odnotowano 3 ciężkie przypadki trombocytopenii immunologicznej (w tym 2 przypadki ciężkiej idiopatycznej plamicy małopłytkowej). Łącznie wśród pacjentów leczonych alemtuzumabem 12 mg i 24 mg<sup>3</sup> odnotowano 7 przypadków autoimmunologicznej trombocytopenii, w tym 5 ciężkich przypadków. W trakcie ostatniej oceny 6 ze wspomnianych 7 pacjentów nie otrzymywało z tego powodu żadnego leczenia a poziom trombocytów utrzymywał się w zakresie normy. U 1 pacjenta kontynuowano leczenie kortykosteroidami. W zakresie występowania ciężkich infekcji ogółem, ciężkich zaburzeń tarczycy ogółem, ciężkich zaburzeń krwi i układu limfatycznego oraz ciężkiej toksyczności wątroby nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Ponadto u 90% pacjentów leczonych alemtuzumabem wystąpiły reakcje związane z infuzją, przy czym były one skutecznie leczone metyloprednizolonem oraz lekami przeciwgorączkowymi i przeciwhistaminowymi. Jedynie 3% z raportowanych zdarzeń zostało uznanych przez badaczy za zdarzenia o charakterze ciężkim.

Zestawienie danych odnośnie szczegółowego profilu bezpieczeństwa szczegółowe podano w tabelach poniżej (Tabela 27, Tabela 28).

**Tabela 27.**  
**Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa szczegółowego**

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Infekcje</b>						
Infekcje ogółem	CARE-MS II	334/435 (77)	134/202 (66)	<b>1,68 [1,16; 2,42]</b>	<b>NNH = 9 [5; 35]</b>	Bd
	HA CARE MS II	86/103 (84)	27/42 (64)	<b>2,81 [1,24; 6,37]</b>	<b>NNH = 5 [2; 32]</b>	Bd
Zapalenie nosogardła	CARE-MS II	128/435 (29)	48/202 (24)	1,34 [0,91; 1,96]	0,06 [-0,02; 0,13]	Bd
Zapalenie dróg moczowych	CARE-MS II	93/435 (21)	23/202 (11)	<b>2,12 [1,30; 3,46]</b>	<b>NNH = 10 [6; 24]</b>	Bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	CARE-MS II	71/435 (16)	25/202 (12)	1,38 [0,85; 2,25]	0,04 [-0,02; 0,10]	Bd
Infekcje wirusem <i>Herpes</i> ogółem	CARE-MS II	68/435 (16)	8/202 (4)	<b>4,49 [2,12; 9,54]</b>	<b>NNH = 8 [6; 35]</b>	Bd
Infekcje wirusem <i>H. simplex</i>	CARE-MS II	42/435 (10)	4/202 (2)	<b>5,29 [1,87; 14,96]</b>	<b>NNH = 13 [9; 23]</b>	Bd
Infekcje wirusem <i>H. zoster</i>	CARE-MS II	26/435 (6)	3/202 (1)	<b>4,22 [1,26; 14,10]</b>	<b>NNH = 22 [13; 58]</b>	Bd
Infekcje wirusem <i>Herpes</i> - Zapalenie skóry	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)	1,40 [0,06; 34,47]	0,00 [-0,01; 0,01]	Bd
Infekcje wirusem <i>Herpes</i> - Ospa wietrzna	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)	1,40 [0,06; 34,47]	0,00 [-0,01; 0,01]	Bd
Zapalenie zatok	CARE-MS II	58/435 (13)	20/202 (10)	1,40 [0,82; 2,40]	0,03 [-0,02; 0,09]	Bd
Grypa	CARE-MS II	41/435 (9)	11/202 (5)	1,81 [0,91; 3,59]	0,04 [-0,002; 0,08]	Bd

<sup>3</sup> Aktualna ChPL produktu leczniczego Lemtrada® rekomenduje stosowanie ALEM w pojedynczej infuzji 12 mg. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniano wyłącznie dawkowanie ALEM zgodne z ChPL.

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Zaburzenia tarczycy</b>						
Zaburzenia tarczycy ogółem	CARE-MS II	69/435 (16)	10/202 (5)	<b>3,62 [1,82; 7,19]</b>	<b>NNH = 9 [6; 15]</b>	Bd
	HA CARE MS II	16/103 (16)	1/42 (2)	7,54 [0,97; 58,81]	<b>NNH = 7 [4; 20]</b>	Bd
Nadczynność tarczycy	CARE-MS II	22/435 (5)	1/202 (<1)	<b>10,71 [1,43; 80,0]</b>	<b>NNH = 21 [14; 43]</b>	Bd
Niedoczynność tarczycy	CARE-MS II	19/435 (4)	3/202 (1)	3,03 [0,89; 10,36]	<b>NNH = 34 [18; 295]</b>	Bd
Zapalenie tarczycy	CARE-MS II	7/435 (2)	0/202 (0)	7,09 [0,40; 124,72]	<b>NNH = 62 [33; 473]</b>	Bd
Wole	CARE-MS II	6/435 (1)	1/202 (<1)	2,81 [0,34; 23,51]	0,01 [-0,01; 0,02]	Bd
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>						
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem	CARE-MS II	59/435 (14)	28/202 (14)	0,98 [0,60; 1,58]	0,0 [-0,06; 0,05]	Bd
Trombocytopenia immunologiczna	HA CARE MS II	0/103 (0)	0/42 (0)	nd	nd	Bd
<b>Toksyczność wątroby</b>						
Toksyczność wątroby ogółem	CARE-MS II	19/435 (4)	13/202 (6)	0,66 [0,32; 1,37]	-0,02 [-0,06; 0,02]	Bd
<b>Reakcje związane z podaniem</b>						
Reakcje związane z podaniem ogółem	CARE-MS II	40/435 (9)	56/202 (28)	<b>0,26 [0,17; 0,41]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	Bd
<b>Reakcje ogólne</b>						
Gorączka	CARE-MS II	95/435 (22)	18/202 (9)	<b>2,86 [1,67; 4,88]</b>	<b>NNH = 7 [5; 13]</b>	Bd
Zmęczenie	CARE-MS II	81/435 (19)	26/202 (13)	1,55 [0,96; 2,50]	0,06 [-0,001; 0,12]	Bd
Dreszcze	CARE-MS II	35/435 (8)	9/202 (4)	1,88 [0,88; 3,98]	0,04 [-0,002; 0,07]	Bd
Ból	CARE-MS II	35/435 (8)	8/202 (4)	2,12 [0,97; 4,66]	<b>NNH = 24 [12; 266]</b>	Bd
Dyskomfort w klatce piersiowej	CARE-MS II	33/435 (8)	1/202 (<1)	<b>16,50 [2,24; 121,51]</b>	<b>NNH = 14 [10; 22]</b>	Bd
Zespół objawów grypopodobnych	CARE-MS II	31/435 (7)	47/202 (23)	<b>0,25 [0,16; 0,41]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	Bd
Rumień w miejscu podania	CARE-MS II	0/435 (0)	28/202 (14)	<b>0,01 [0,0; 0,12]</b>	<b>NNT = 8 [6; 12]</b>	Bd
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
Ból głowy	CARE-MS II	230/435 (53)	36/202 (18)	<b>5,17 [3,45; 7,77]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>	Bd
Rzut MS	CARE-MS II	143/435 (33)	99/202 (49)	<b>0,51 [0,36; 0,72]</b>	<b>NNT = 7 [5; 13]</b>	Bd
Parestezje	CARE-MS II	50/435 (11)	20/202 (10)	1,18 [0,68; 2,04]	0,02 [-0,04; 0,07]	Bd
Zawroty głowy	CARE-MS II	48/435 (11)	11/202 (5)	<b>2,15 [1,09; 4,24]</b>	<b>NNH = 17 [10; 77]</b>	Bd
Niedoczulica	CARE-MS II	35/435 (8)	16/202 (8)	1,02 [0,55; 1,88]	0,0 [-0,04; 0,05]	Bd
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
Wysypka	CARE-MS II	193/435 (44)	11/202 (5)	<b>13,85 [7,33; 26,17]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>	Bd
Pokrzywka	CARE-MS II	75/435 (17)	2/202 (1)	<b>20,83 [5,06; 85,75]</b>	<b>NNH = 6 [4; 8]</b>	Bd
Świąd	CARE-MS II	66/435 (15)	5/202 (2)	<b>7,05 [2,79; 17,78]</b>	<b>NNH = 7 [5; 11]</b>	Bd



AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Uogólniona wysypka	CARE-MS II	33/435 (8)	2/202 (1)	8,21 [1,95; 34,55]	NNH = 15 [10; 26]	Bd
<b>Zaburzenia nerek</b>						
Kłębuszkowe zapalenie nerek	HA CARE MS II	0/103 (0)	0/42 (0)	nd	nd	Bd
<b>Nowotwory złośliwe</b>						
Rak podstawnokomórkowy	CARE-MS II	1/435 (<1)	1/202 (<1)	0,46 [0,03; 7,44]	-0,003 [-0,01; 0,01]	Bd
Rak tarczycy	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)	1,40 [0,06; 34,47]	0,00 [-0,01; 0,01]	Bd
Ostra białaczka szpikowa	CARE-MS II	0/435 (0)	1/202 (<1)	0,15 [0,01; 3,80]	0,00 [-0,02; 0,01]	Bd
<b>Reakcje związane z infuzją</b>						
Reakcje związane z infuzją ogółem	CARE-MS II	393/435 (90)	–	nd	nd	Nd
	HA CARE MS II	94/103 (91)	–	nd	nd	Nd
Ból głowy	CARE-MS II	188/435 (43)	–	nd	nd	Nd
Wysypka	CARE-MS II	168/435 (39)	–	nd	nd	Nd
Nudności	CARE-MS II	72/435 (17)	–	nd	nd	Nd
Gorączka	CARE-MS II	69/435 (16)	–	nd	nd	Nd
Pokrzywka	CARE-MS II	64/435 (15)	–	nd	nd	Nd
Świąd	CARE-MS II	50/435 (11)	–	nd	nd	Nd
Bezsennaść	CARE-MS II	44/435 (10)	–	nd	nd	Nd
Zmęczenie	CARE-MS II	39/435 (9)	–	nd	nd	Nd
Dreszcze	CARE-MS II	32/435 (7)	–	nd	nd	Nd
Dyskomfort w klatce piersiowej	CARE-MS II	27/435 (6)	–	nd	nd	Nd
Duszność	CARE-MS II	27/435 (6)	–	nd	nd	Nd
Ból mięśni	CARE-MS II	24/435 (6)	–	nd	nd	Nd

a) Termin odnosi się zarówno do trombocytopenii immunologicznej jak również do idiopatycznej plamicy małopłytkowej

**Tabela 28.**  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SAE ogółem oraz SAE szczególnego zainteresowania

SAE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ciężkie infekcje ogółem	CARE-MS II	16/435 (4)	3/202 (1)	2,53 [0,73; 8,79]	0,02 [-0,002; 0,05]	Bd
Ciężkie zaburzenia tarczycy ogółem	CARE-MS II	2/435 (<1)	0/202 (0)	2,34 [0,11; 48,87]	0,005 [-0,005; 0,01]	Bd
Ciężkie zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem	CARE-MS II	3/435 (1)	0/202 (0)	3,28 [0,17; 63,75]	0,01 [-0,004; 0,02]	Bd
Ciężka trombocytopenia immunologiczna <sup>a</sup>	CARE-MS II	3/435 (1)	0/202 (0)	3,28 [0,17; 63,75]	0,01 [-0,004; 0,02]	Bd
Ciężka toksyczność	CARE-MS II	4/435 (1)	5/202 (2)	0,37 [0,10; 1,38]	-0,02 [-0,04; 0,01]	Bd

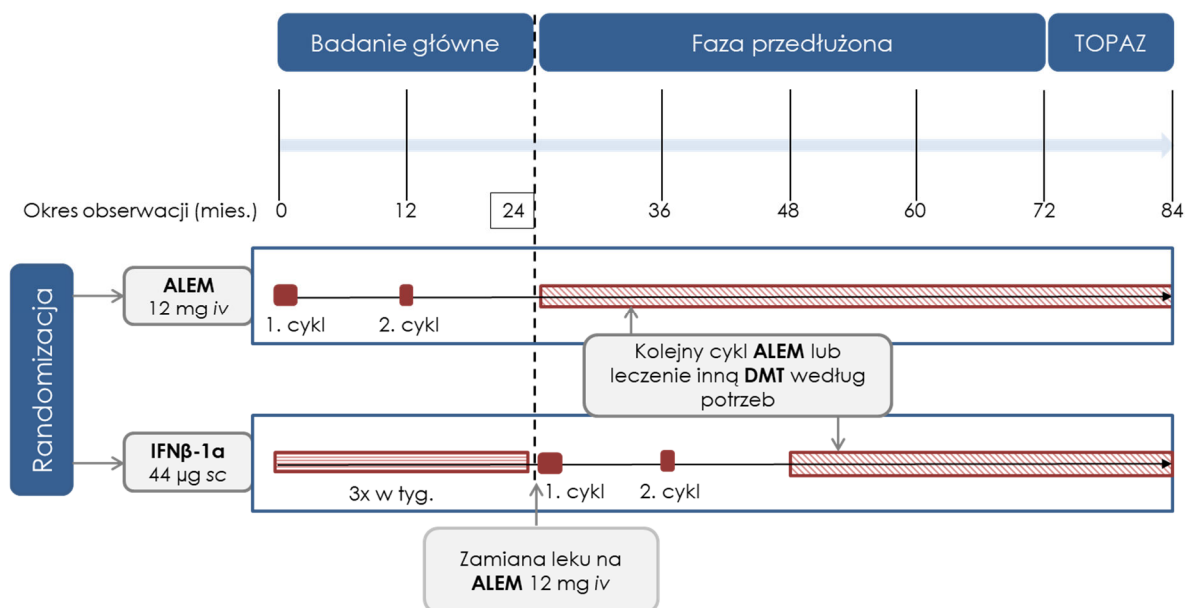
SAE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>wątroby ogółem</b>						
Ciężkie reakcje związane z infuzją ogółem	CARE-MS II	12/435 (3)	–	nd	nd	Nd

## 7.2. Wyniki analizy długoterminowej na podstawie danych z faz przedłużonych do badania CARE-MS II

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz dodatkowych źródeł odnaleziono 24 publikacje, opisujących wyniki przedłużonej fazy badania CARE-MS II. W niniejszej analizie uwzględniono publikacje o najdłuższym okresie obserwacji.

Po zakończeniu badania CARE-MS II pacjenci leczeni alemtuzumabem mogli wziąć udział w fazie przedłużonej badania, której celem była ocena skuteczności leku do 72. miesiąca od rozpoczęcia głównego badania (Faza przedłużona), a następnie do 84. miesiąca w ramach badania TOPAZ (Rysunek 5). Pacjenci, którzy w badaniu głównym otrzymywali przez dwa lata IFNβ1a sc mieli również możliwość dołączenia do fazy przedłużonej i zmiany leczenia na alemtuzumab. Wszyscy chorzy w razie potrzeby mogli otrzymać kolejny cykl alemtuzumabu (12 mg przez 3 kolejne dni), ale nie wcześniej niż po 48 tyg. od ostatniej dawki leku. Dopuszczano również w razie konieczności zastosowanie innych DMT. 47% pacjentów populacji ogólnej CARE-MS II i 62% pacjentów w subpopulacji „highly active” nie otrzymało żadnego dodatkowego leczenia (kolejnego cyklu alemtuzumabu lub innej DMT) w ramach przedłużenia badania. Szczegółowe dane dotyczące historii dalszego leczenia pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29).

**Rysunek 5.**  
Schemat fazy przedłużonej badania CARE-MS II



**Tabela 29.**  
**Charakterystyka pacjentów fazy przedłużonej w zakresie dodatkowego leczenia**

Dodatkowe leczenie w fazie przedłużonej		Populacja	n (%)
Brak dodatkowej terapii (ALEM i DMT)		CARE-MS II	185/393 (47)
		HA CARE MS II	57/92 (62)
Brak dodatkowego cyklu ALEM		CARE-MS II	206/393 (52)
		HA CARE MS II	57/92 (62)
Brak dodatkowej DMT		CARE-MS II	347/393 (88)
		HA CARE MS II	89/92 (97)
Dodatkowy cykl ALEM	1	CARE-MS II	112/393 (28)
	2	CARE-MS II	58/393 (15)
	3	CARE-MS II	9/393 (2)
	4	CARE-MS II	6/393 (2)
	5	CARE-MS II	2/393 (<1)

Dane dotyczą 7 lat badania (5 lat fazy przedłużonej) dla populacji ogólnej CARE-MS II oraz 5 lat badania (3 lata fazy przedłużonej) dla subpopulacji „highly active”

### Aktywność kliniczna i radiologiczna choroby

Zebrane wyniki odnośnie aktywności klinicznej i radiologicznej choroby pochodzące z faz przedłużonych do badania CARE-MS II wskazują, że efekty leczenia alemtuzumabem utrzymują się nawet do 6 lat od podania ostatniego cyklu leczenia. Zdecydowana większość pacjentów leczonych alemtuzumabem pozostawała wolna od rzutów MS, aktywności klinicznej i/lub MRI choroby. Alemtuzumab pozwolił również na utrzymanie się poziomu nowych zmian widocznych w obrazie MRI na podobnym poziomie, jak w trakcie trwania fazy podstawowej badania CARE MS II (Tabela 30, Wykres 13, Wykres 14).

Podobny trend zaobserwowano w subpopulacji „highly active” (Tabela 30). W 5. roku obserwacji ARR nadal utrzymywała się na niskim poziomie (0,23) i większość pacjentów była wolna od rzutów MS oraz aktywności klinicznej i/lub MRI choroby. Odsetek pacjentów z nowymi zmianami widocznymi w obrazowaniu MRI utrzymywał się na podobnym poziomie co w populacji ogólnej i głównej części badania (Wykres 15), wyjątek pod tym względem obserwowano w zakresie zmiany objętości frakcji miąższu mózgu (Wykres 16).

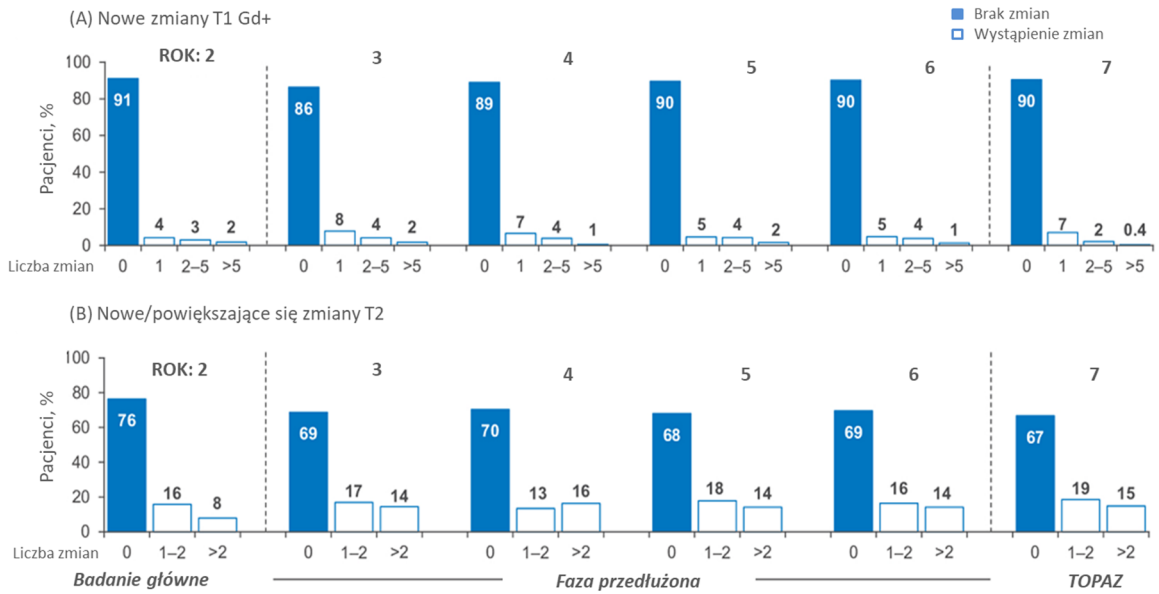
Tabela 30.  
Skuteczność ALEM w okresie fazy przedłużonej

OB	36 mies. (1. rok fazy przedłużonej)		48 mies. (2. rok fazy przedłużonej)		60 mies. (3. rok fazy przedłużonej)		72 mies. (4. rok fazy przedłużonej)		84 mies. (5. rok fazy przedłużonej)		
	Badanie	N	Wartość raportowana	N	Wartość raportowana	N	Wartość raportowana	N	Wartość raportowana	N	Wartość raportowana
<b>ARR</b>											
CARE-MS II	393	0,22	387	0,24	365	0,19	355	0,15	336	0,14	
HA CARE MS II	92	0,12	92	0,20	89	0,23	bd	bd	bd	bd	
<b>Pacjenci wolni od rzutów MS [%]</b>											
CARE-MS II	393	81	387	80	365	84	355	88	336	51 <sup>a</sup>	
HA CARE MS II	92	93	92	80	89	81	bd	bd	bd	bd	
<b>Pacjenci wolni od CDP-6 [%]<sup>b</sup></b>											
CARE-MS II	bd	82	bd	77	bd	75	bd	72	bd	69	
<b>Pacjenci z CDI-6 [%]<sup>b</sup></b>											
CARE-MS II	bd	36	bd	41	bd	42	bd	43	bd	44	
<b>Pacjenci wolni od aktywności MRI i klinicznej choroby (NEDA) [%]</b>											
CARE-MS II	361	53	336	55	326	58	304	60	bd	60	
HA CARE MS II	85	54	81	52	79	54	bd	bd	bd	bd	
<b>Pacjenci wolni od aktywności klinicznej choroby [%]</b>											
CARE-MS II	393	76	387	75	365	80	355	85	bd	85	
HA CARE MS II	92	84	92	71	89	78	bd	bd	bd	bd	
<b>Pacjenci wolni od aktywności MRI choroby [%]</b>											
CARE-MS II	361	68	336	70	326	68	304	69	bd	67	
HA CARE MS II	85	65	81	67	79	70	bd	65	bd	bd	

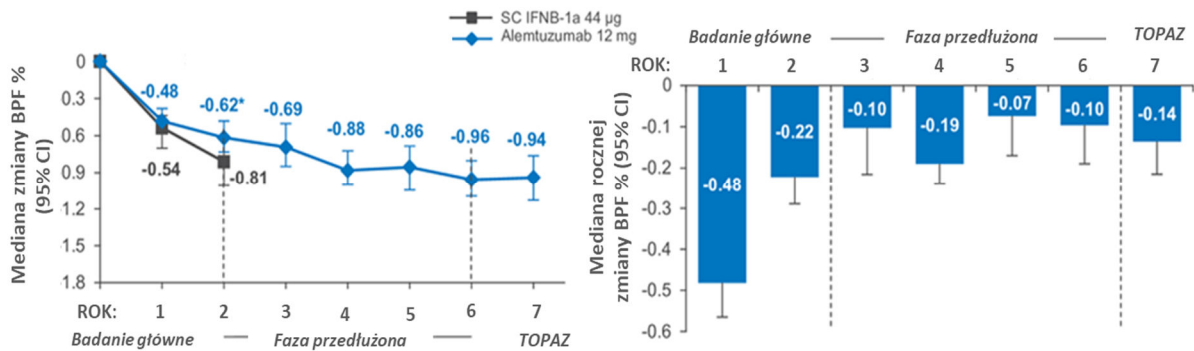
a) Wyniki raportowane dla okresu obserwacji 36-84 mies.

b) Wyniki prezentowane na wykresie Kaplana-Meiera

**Wykres 13.**  
Pacjenci wolni od zmian MRI w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II

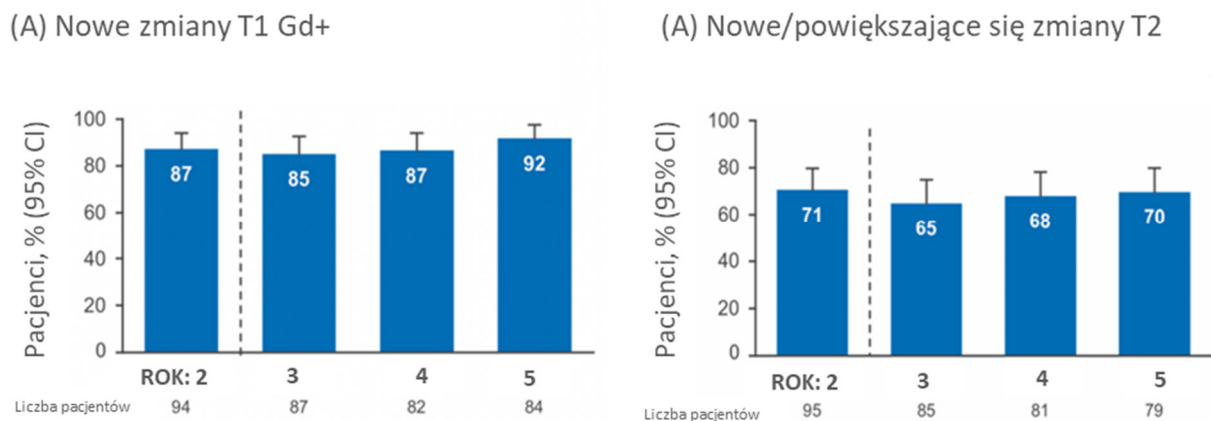


**Wykres 14.**  
Zmiana objętości frakcji mięszu mózgu w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II

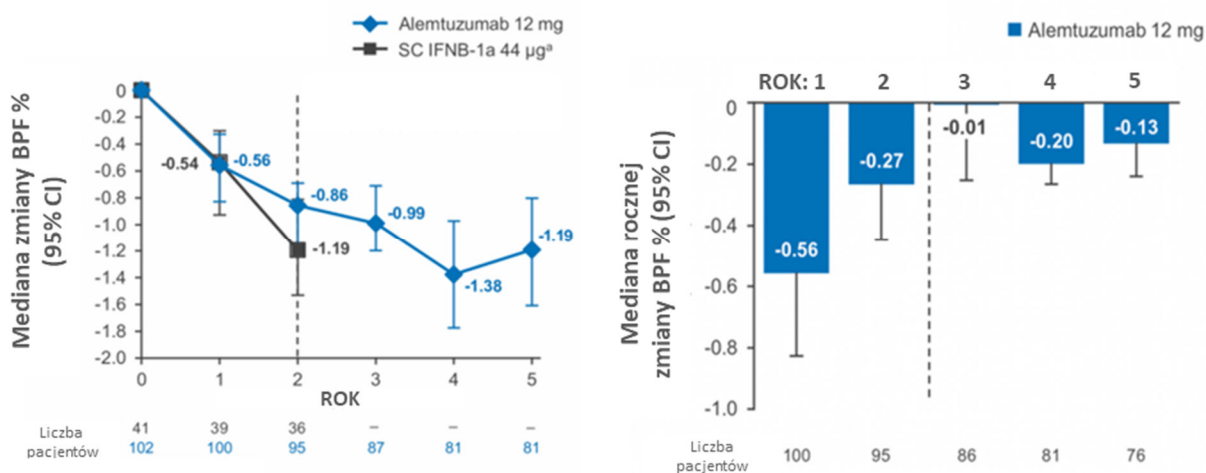


BPF (Brain parenchymal fraction) – frakcja mięszu mózgu

**Wykres 15.**  
Pacjenci wolni od zmian MRI w okresie fazy przedłużonej badania CARE-MS II dla subpopulacji „highly active”



**Wykres 16.**  
Zmiana objętości frakcji mięszu mózgu w okresie fazy przedłużonej badania CARE-MS II dla subpopulacji „highly active”

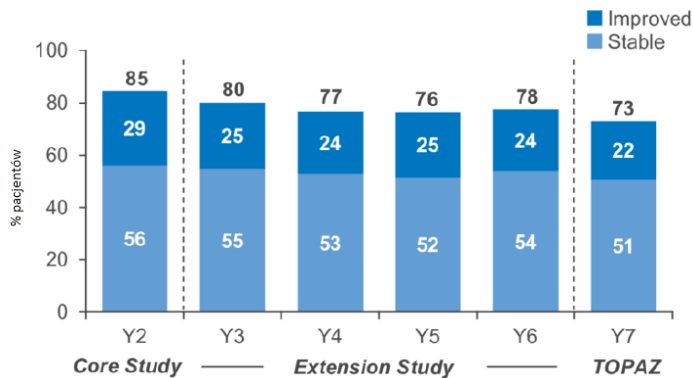


BPF- (Brain parenchymal fraction) - frakcja mięszu mózgu

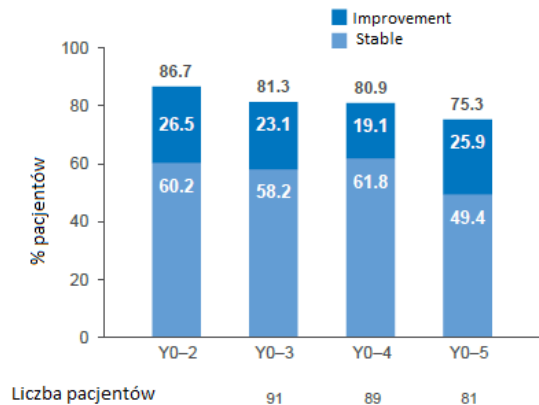
## Niepełnosprawność

Dane pochodzące z fazy przedłużonej badania CARE-MS II wskazują na utrzymywanie się wysokiego odsetka pacjentów doświadczających poprawy lub stabilizacji niepełnosprawności, wyrażonej poprawą lub stabilizacją wyniku EDSS, w okresie do 5 lat po ostatnim podaniu alemtuzumabu, zarówno w populacji ogólnej badania (Wykres 17), jak i w subpopulacji „highly active”.

**Wykres 17.**  
**Odsetek pacjentów ze stabilnym lub poprawą wyniku EDSS, w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II**



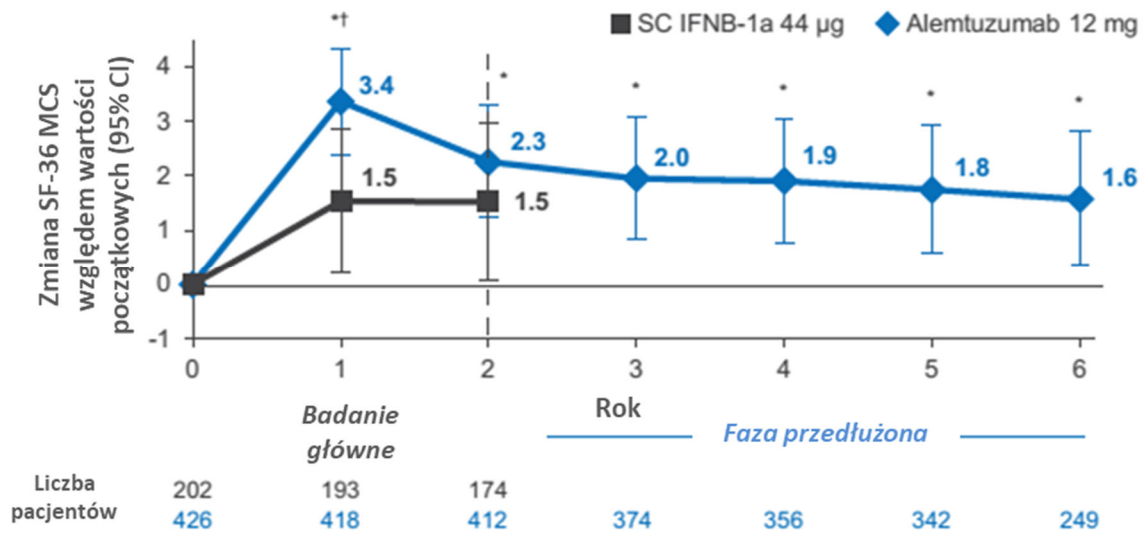
**Wykres 18.**  
**Odsetek pacjentów ze stabilnym lub poprawą wyniku EDSS, w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active”**



## Jakość życia

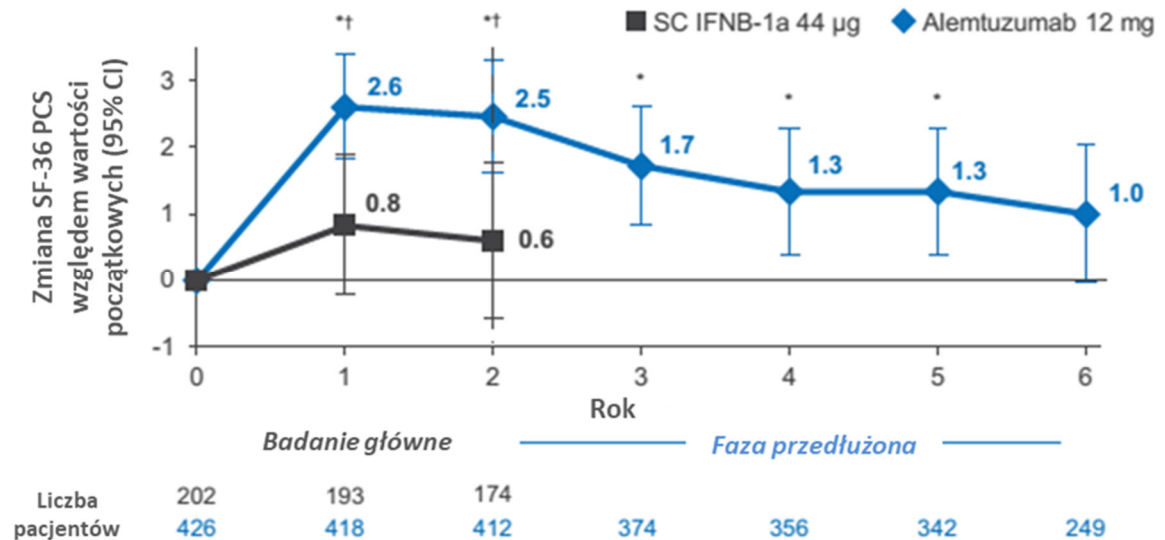
Analiza danych dotyczących jakości życia wskazuje, że poprawa porównaniu z wartościami wyjściowymi uzyskana w trakcie fazy podstawowej badania utrzymywała się w dłuższym okresie czasu (tj. do 6. roku od rozpoczęcia terapii). Trend ten zaobserwowano w odniesieniu do wyników uzyskanych we wszystkich kwestionariuszach oceny jakości życia – SF-36 (MCS), SF-36 (PCS), EQ-VAS, FAMS – zarówno w populacji ogólnej (Wykres 19, Wykres 20, Wykres 21, Wykres 22), jak i w przypadku subpopulacji „highly active” (Wykres 23, Wykres 24, Wykres 25, Wykres 26).

**Wykres 19.**  
**Jakość życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (MCS) w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II**



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
 † Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

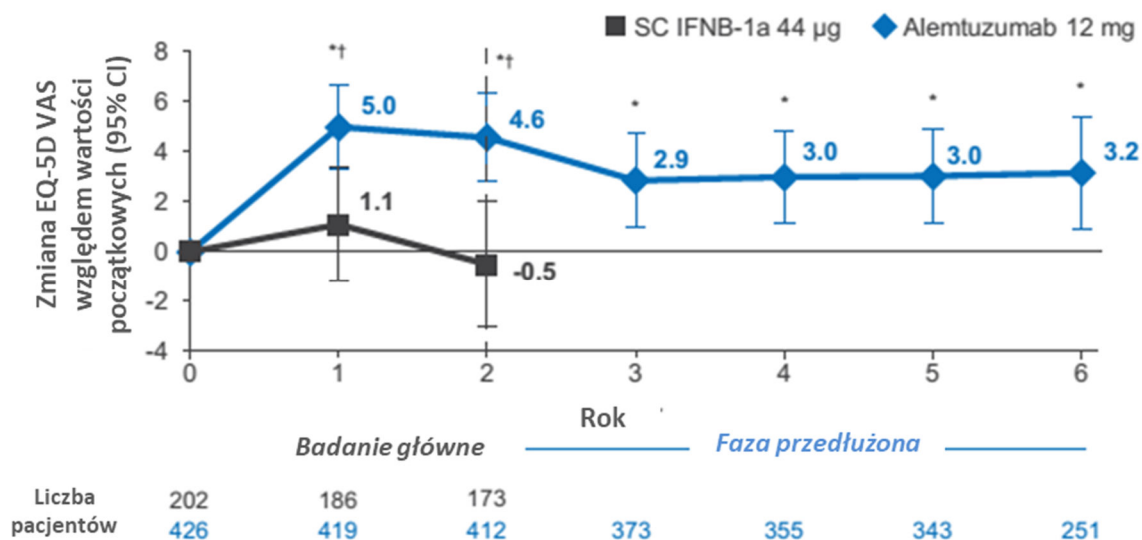
**Wykres 20.**  
**Jakość życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (PCS) w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II**



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
 † Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

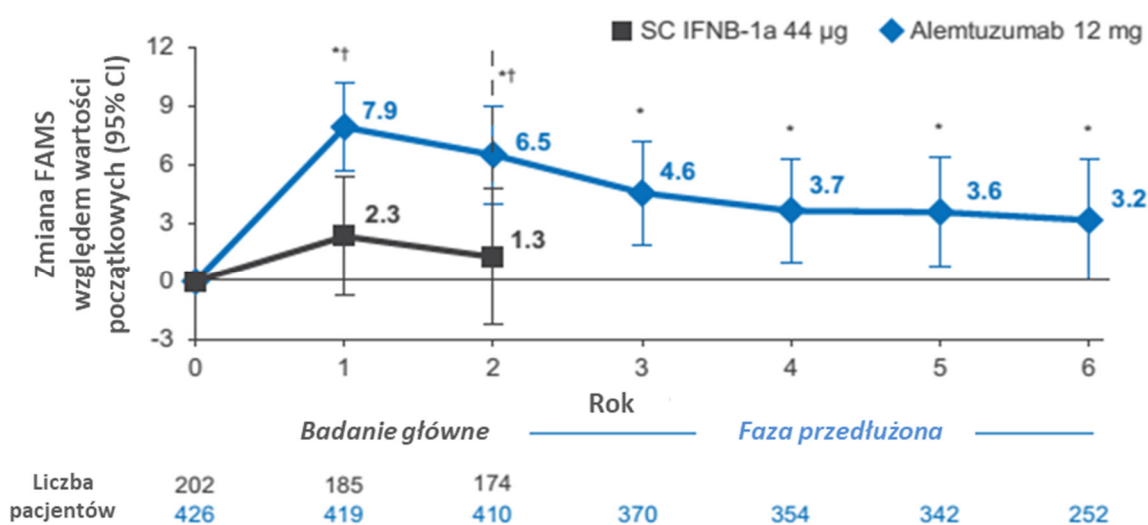


**Wykres 21.**  
**Jakość życia w oparciu o kwestionariusz EQ-VAS w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II**



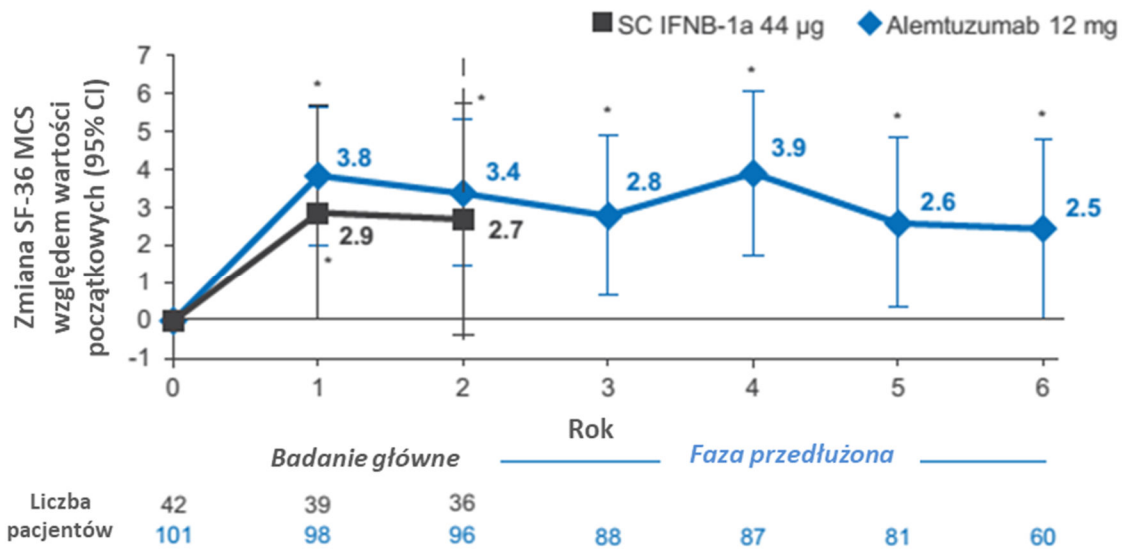
\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
 † Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

**Wykres 22.**  
**Jakość życia w oparciu o kwestionariusz FAMS w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II**



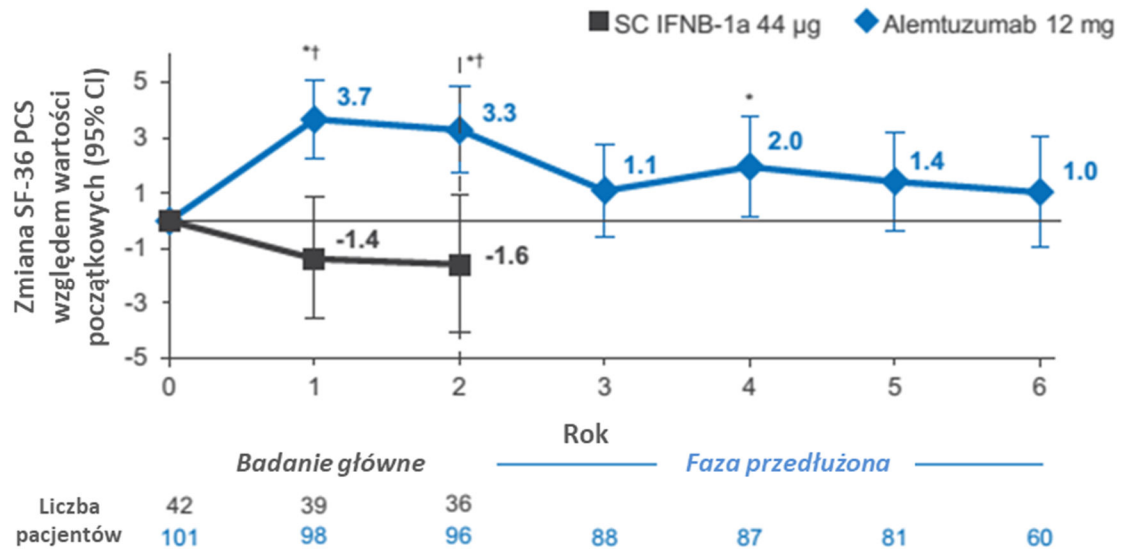
\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
 † Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

**Wykres 23.**  
**Jakość życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (MCS) w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active”**



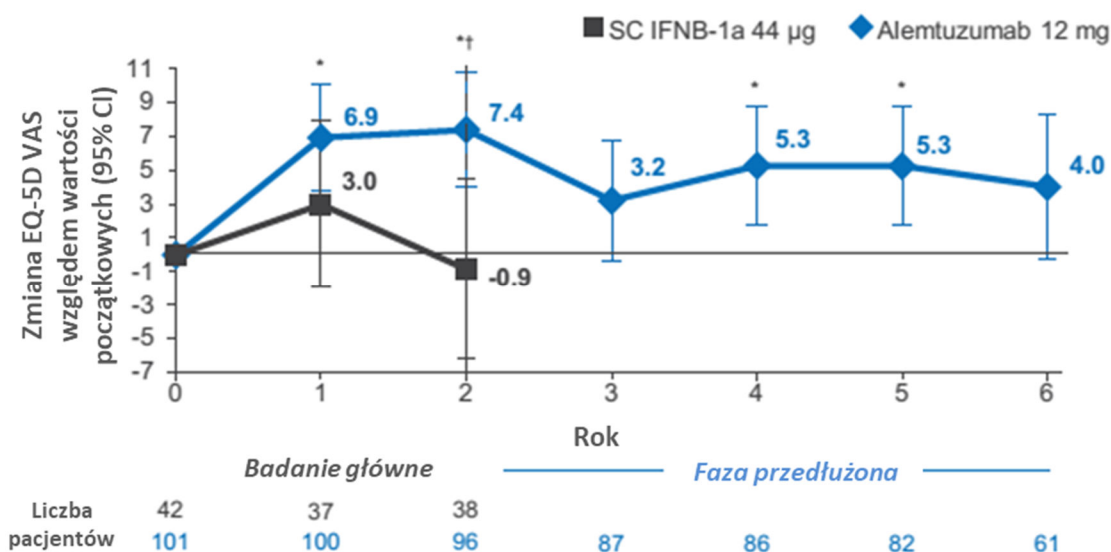
\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
 † Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

**Wykres 24.**  
**Jakość życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (PCS) w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active”**



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
 † Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

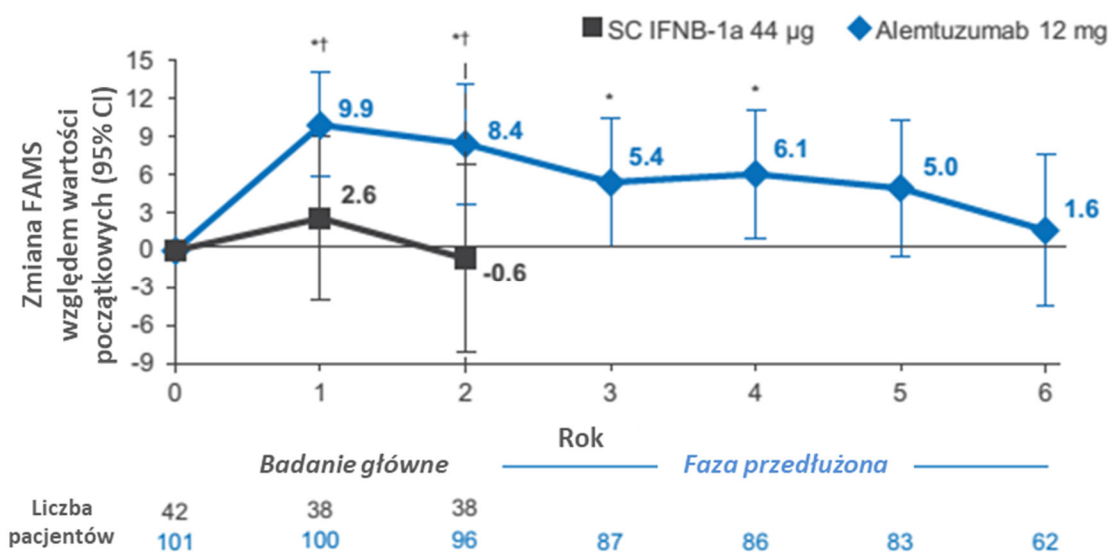
**Wykres 25.**  
Jakość życia w oparciu o kwestionariusz EQ-VAS w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active”



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi, p<0,05

† Różnica pomiędzy grupami, p<0,05

**Wykres 26.**  
Jakość życia w oparciu o kwestionariusz FAMS w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active”



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi, p<0,05

† Różnica pomiędzy grupami, p<0,05

## Profil bezpieczeństwa

W okresie trwania fazy przedłużonej badań zaobserwowano redukcję występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z badaniem głównym. Zdarzenia niepożądane z roku na rok odnotowywano u mniejszej liczby pacjentów – od ok. 80% pacjentów w roku 3., do ok. 60% w roku 7. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u ok. 10% chorych. W trakcie trwania fazy przedłużonej

nie odnotowano przypadków utraty z badania związanej z AE. Stwierdzono natomiast 2 zgony, które miały miejsce w 5. roku fazy przedłużonej, jednakże żaden z nich nie był związany z leczeniem. Szczegółowe wyniki, w tym występowanie AE szczególnego zainteresowania, przedstawiono poniżej (Tabela 31). W dostępnych publikacjach źródłowych nie raportowano danych odnośnie bezpieczeństwa dla subpopulacji „highly active”.

**Tabela 31.**  
Bezpieczeństwo ogólne w okresie fazy przedłużonej dla ALEM

36 mies. (1. rok fazy przedłużonej)		48 mies. (2. rok fazy przedłużonej)		60 mies. (3. rok fazy przedłużonej)		72 mies. (4. rok fazy przedłużonej)		84 mies. (5. rok fazy przedłużonej)	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>AE ogółem</b>									
412	83	387	81	367	80	357	77	336	62
<b>SAE ogółem</b>									
412	10	387	15	367	10	357	9	336	10
<b>Zgony</b>									
412	0	387	0	367	0	357	0	336	<1
<b>Infekcje ogółem</b>									
412	50	387	51	367	45	357	44	336	34
<b>Ciężkie infekcje ogółem</b>									
412	1	387	2	367	2	357	2	336	3
<b>Zaburzenia tarczycy ogółem</b>									
412	17	387	5	367	3	357	4	336	2
<b>Ciężkie zaburzenia tarczycy ogółem</b>									
412	3	387	1	367	0	357	<1	336	<1
<b>Immunologiczna plamica małopłytkowa</b>									
412	<1	387	2	367	<1	357	<1	336	0
<b>Nefropatie</b>									
412	0	387	0	367	0	357	0	336	<1
<b>Nowotwory złośliwe</b>									
412	<1	387	0	367	0	357	<1	336	<1

## 8. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO ALEM Z FNG I NAT

Porównanie pośrednie z dostosowaniem pomiędzy alemtuzumabem a komparatorami – fingolimodem i natalizumabem w populacji ogólnej dostępnych badań przeprowadzono metodą MTC w zakresie punktów końcowych takich jak: ARR, odsetek pacjentów wolnych od rzutu, odsetek pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów, CDP-3, CDP-6. Dodatkowo w ramach analizy profilu bezpieczeństwa przeprowadzono porównanie pośrednie w zakresie utraty ogółem oraz utraty z powodu AE.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że alemtuzumab w porównaniu z fingolimodem istotnie statystycznie zmniejsza roczną częstość rzutów oraz zwiększa odsetek pacjentów bez rzutu MS. Stosowanie alemtuzumabu w porównaniu do fingolimodu cechuje się istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia utrwalonej progresji przebiegu MS w okresie 3 i 6 mies., a także znamienne niższym odsetkiem pacjentów utracownych z badania. W przypadku rzutów wymagających podania sterydów, a także utraty pacjentów z badania z powodu wystrąpienia zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 32).

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że alemtuzumab i natalizumab cechują się zbliżoną skutecznością w zakresie większości ocenianych punktów końcowych, tym niemniej istotna statystycznie przewaga alemtuzumabu nad natalizumabem zaznaczała się w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS. Stosowanie alemtuzumabu w porównaniu do natalizumabu wiązało się ponadto z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania badania, przy braku różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wartości parametru SUCRA dla wszystkich ocenianych punktów końcowych wskazały, że alemtuzumab cechuje się najwyższym prawdopodobieństwem bycia najskuteczniejszą terapią spośród ocenianych opcji terapeutycznych (Tabela 33).

Dane wejściowe, sieci przejść pomiędzy interwencjami dla poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano w Aneksie (Aneks G).

**Tabela 32.**  
Wyniki porównania pośredniego alemtuzumabu względem fingolimodu i natalizumabu metodą MTC

Punkt końcowy	Oceniany parametr	ALEM vs PLC	ALEM vs FNG	ALEM vs NAT
<b>Rzuty</b>				
<b>ARR</b>	<i>Rate ratio</i> [95%CI]	<b>0,31 [0,26; 0,37]</b>	<b>0,69 [0,56; 0,85]</b>	0,99 [0,79; 1,23]
<b>Pacjenci wolni od rzutu MS</b>	OR [95% CI]	<b>4,78 [3,49; 6,54]</b>	<b>1,83 [1,29; 2,59]</b>	<b>1,53 [1,01; 2,30]</b>
<b>Pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów</b>	OR [95% CI]	<b>0,22 [0,13; 0,35]</b>	0,61 [0,34; 1,08]	0,65 [0,36; 1,18]

Punkt końcowy	Oceniany parametr	ALEM vs PLC	ALEM vs FNG	ALEM vs NAT
<b>Niepełnosprawność</b>				
<b>CDP-3</b>	HR [95% CI]	<b>0,43 [0,29; 0,64]</b>	<b>0,57 [0,36; 0,89]</b>	0,75 [0,46; 1,22]
<b>CDP-6</b>	HR [95% CI]	<b>0,35 [0,22; 0,57]</b>	<b>0,53 [0,31; 0,91]</b>	0,77 [0,43; 1,36]
<b>Bezpieczeństwo</b>				
<b>Utrata ogółem</b>	OR [95% CI]	<b>0,32 [0,18; 0,56]</b>	<b>0,50 [0,28; 0,90]</b>	<b>0,41 [0,20; 0,84]</b>
<b>Utrata z powodu AE</b>	OR [95% CI]	0,27 [0,02; 4,34]	0,23 [0,02; 3,78]	0,24 [0,01; 4,39]

Kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu; kolorem szarym brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

**Tabela 33.**  
Wartość parametru SUCRA dla alemtuzumabu, fingolimodu i natalizumabu

Punkt końcowy	ALEM	FNG	NAT
<b>Rzuty</b>			
<b>ARR</b>	96%	81%	95%
<b>Pacjenci wolni od rzutu MS</b>	100%	82%	90%
<b>Pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów</b>	98%	78%	82%
<b>Niepełnosprawność</b>			
<b>CDP-3</b>	97%	36%	76%
<b>CDP-6</b>	87%	43%	74%
<b>Pozostałe PK</b>			
<b>Utrata ogółem</b>	100%	88%	72%
<b>Utrata z powodu AE</b>	90%	67%	66%

## 9. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

W badaniu Kalincik 2017 wpływ DMT na aktywność choroby i niepełnosprawność pacjentów z RRMS oceniano w ramach dwóch analiz:

- pierwszorzędowej, obejmującej wszystkich pacjentów
- drugorzędowej, w której uwzględniono wyłącznie pacjentów z wysoką aktywnością choroby przed rozpoczęciem badania ( $\geq 2$  rzuty w poprzedzającym badanie roku lub  $\geq 3$  w ciągu ostatnich dwóch lat wraz ze wcześniejszymi rzutami choroby w trakcie leczenia).

### Rzuty choroby

Wyniki analizy pierwszorzędowej badania Kalincik 2017 wskazują na istotną statystycznie korzyść ze stosowania alemtuzumabu w porównaniu do fingolimodu i IFN $\beta$ 1a sc w odniesieniu do ARR. W przypadku porównania alemtuzumabu z natalizumabem stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w ARR (Tabela 34, Wykres 27, Wykres 28, Wykres 29). W analizie pierwszorzędowej zaobserwowano istotnie statystycznie różnice w rocznej częstości występowania rzutów choroby w okresie 1–5 lat na korzyść alemtuzumabu względem fingolimodu we wszystkich latach oraz względem IFN $\beta$ 1a sc, we wszystkich punktach czasowych, za wyjątkiem 4. roku leczenia (Wykres 31, Wykres 32). Takiej zależności nie zaobserwowano dla porównania alemtuzumabu i natalizumabu (Wykres 30).

Skumulowane ryzyko wystąpienia kolejnych rzutów w grupie alemtuzumabu było istotnie statystycznie niższe niż w grupie IFN $\beta$ 1a sc oraz porównywalne jak w przypadku fingolimodu i natalizumabu. (Wykres 33, Wykres 34, Wykres 35). Prawdopodobieństwo niewystąpienia kolejnego rzutu choroby było istotnie statystycznie wyższe w grupie leczonej alemtuzumabem niż w grupach otrzymujących fingolimod czy IFN $\beta$ 1a sc we wszystkich okresach obserwacji, podczas gdy w porównaniu z natalizumabem nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic (Tabela 35). Raportowana przez autorów wartość p dla skumulowanego ryzyka wystąpienia pierwszego rzutu choroby w żadnym z porównań nie była istotna statystycznie (Tabela 35).

Wyniki analizy drugorzędowej dla pacjentów z wysoką aktywnością rzutową choroby potwierdziły istotną statystycznie przewagę stosowania alemtuzumabu nad fingolimodem i IFN $\beta$ 1a sc oraz brak znamienych statystycznie różnic w stosunku do natalizumabu w zakresie ARR (Tabela 34). W analizie drugorzędowej wykazano również istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad fingolimodem i IFN $\beta$ 1a sc dla skumulowanego ryzyka pierwszego rzutu oraz nad IFN $\beta$ 1a sc dla skumulowanego ryzyka rzutu (Tabela 36Tabela 36).

**Tabela 34.**  
ARR w badaniu Kalincik 2017 (analiza pierwszorzędowa i drugorzędowa)

Porównanie	OB [lata]	ALEM		Komparator		ALEM vs Komparator		p <sup>a</sup>
		N	ARR [95% CI]	N	ARR [95% CI]	Rate ratio <sup>a</sup> [95% CI]		
<b>Analiza pierwszorzędowa</b>								
ALEM vs NAT	4	138	0,20 [0,14; 0,26]	223	0,19 [0,15; 0,23]	bd		0,78
ALEM vs FNG	3	114	0,15 [0,10; 0,20]	195	0,34 [0,26; 0,41]	bd		<0,0001
ALEM vs IFNβ1a sc	5	156	0,19 [0,14; 0,23]	282	0,53 [0,46; 0,61]	bd		<0,0001
<b>Analiza drugorzędowa</b>								
ALEM vs NAT	bd	103	0,17 [bd]	382	0,2 [bd]	bd		0,25
ALEM vs FNG	bd	82	0,16 [bd]	261	0,32 [bd]	bd		<0,0001 <sup>b</sup>
ALEM vs IFNβ1a sc	bd	118	0,19 [bd]	696	0,58 [bd]	bd		<0,0001 <sup>c</sup>

a) Raportowane przez autorów badania.

b) p = 7e-07

c) p = 9,8e-80

**Tabela 35.**  
Prawdopodobieństwo niewystąpienia kolejnego rzutu w badaniu Kalincik 2017 (analiza pierwszorzędowa)

Porównanie	OB [lata]	ALEM	Komparator	ALEM vs Komparator		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95%CI]	
ALEM vs NAT	2	112/138 (81)	165/223 (74)	1,10 [0,98; 1,23]	0,07 [-0,02; 0,16]	bd
	4	108/138 (78)	156/223 (70)	1,12 [0,99; 1,27]	0,08 [-0,01; 0,17]	NS
ALEM vs FNG	2	93/114 (82)	131/195 (67)	<b>1,21 [1,06; 1,38]</b>	<b>NNT = 7 [5; 22]</b>	bd
	3	92/114 (81)	127/195 (65)	<b>1,24 [1,08; 1,42]</b>	<b>NNT = 7 [4; 18]</b>	NS
ALEM vs IFNβ1a sc	2	125/156 (80)	116/282 (41)	<b>1,95 [1,66; 2,29]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	bd
	5	115/156 (74)	87/282 (31)	<b>2,39 [1,96; 2,91]</b>	<b>NNT = 3 [2; 3]</b>	NS

a) Raportowane przez autorów badania. Wartość p została obliczona dla parametru bezwzględnego HR, zamieszczonego w załączniku pracy. HR został obliczony dla odwrotnego niż w niniejszej tabeli punktu końcowego: skumulowanego ryzyka wystąpienia pierwszego rzutu.

**Tabela 36.**  
Skumulowane ryzyko rzutów oraz ryzyko pierwszego rzutu w populacji z wysoką aktywnością choroby w badaniu Kalincik 2017 (analiza drugorzędowa)

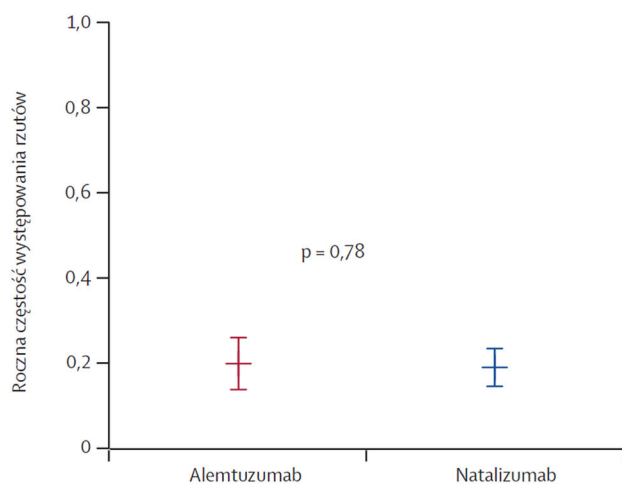
Punkt końcowy	OB [mies.]	ALEM vs NAT		ALEM vs FNG		ALEM vs IFNβ1a sc	
		HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>	HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>	HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
Skumulowane ryzyko rzutu	bd	0,97 [bd]	0,92	0,63 [bd]	0,24	<b>0,38 [bd]</b>	<0,001 <sup>b</sup>
Skumulowane ryzyko pierwszego rzutu	bd	0,97 [bd]	0,93	<b>0,62 [bd]</b>	0,039	<b>0,27 [bd]</b>	<0,001

a) Raportowane przez autorów badania.

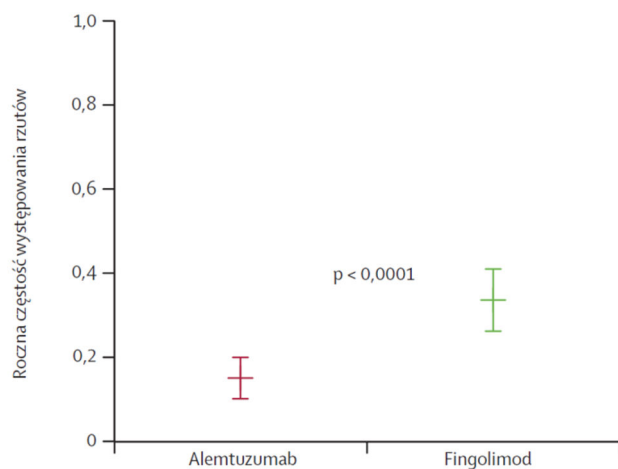
b) p = 1,5e-09



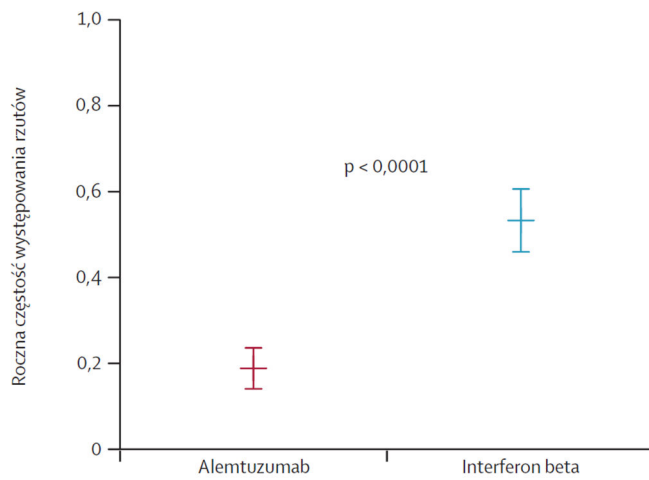
**Wykres 27.**  
**Ogólna roczna częstość występowania rzutów MS w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa)**



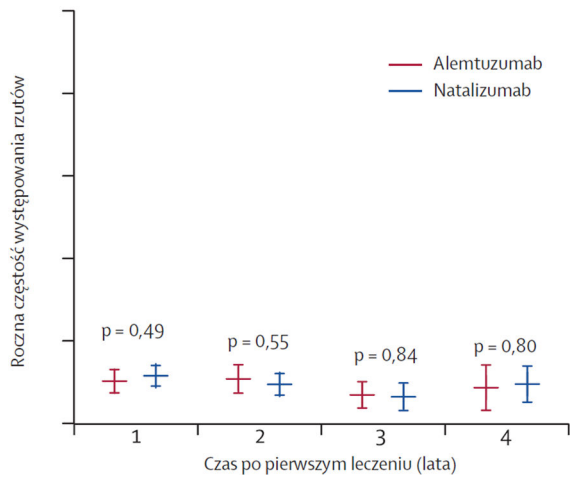
**Wykres 28.**  
**Ogólna roczna częstość występowania rzutów MS w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa)**



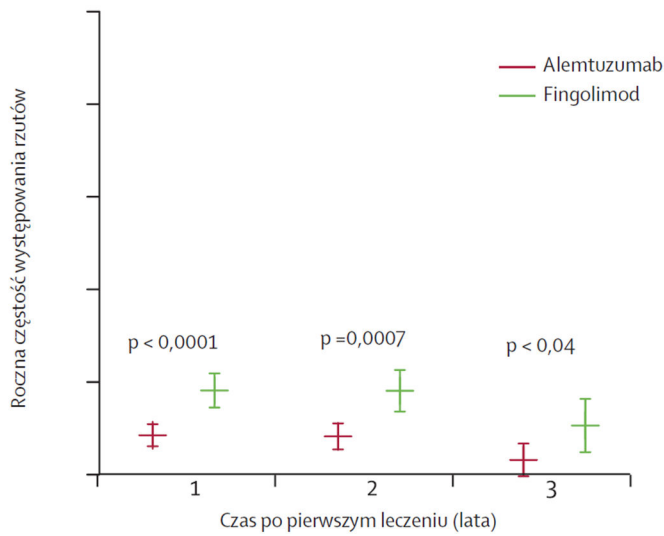
**Wykres 29.**  
**Ogólna roczna częstość występowania rzutów MS w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa)**



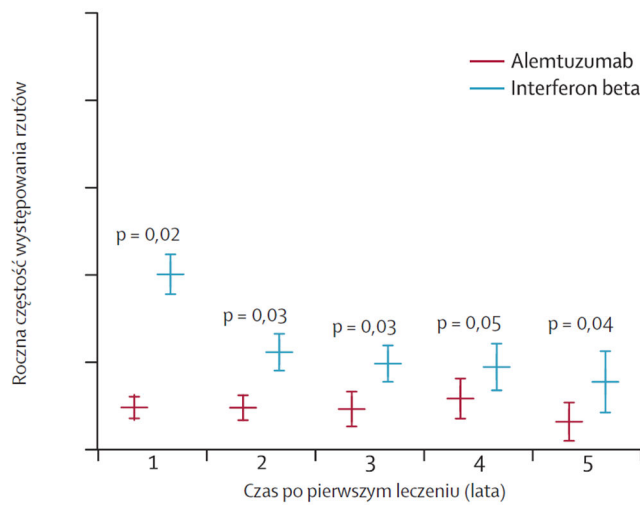
**Wykres 30.**  
**Roczna częstość występowania rzutów w okresie 1–5 lat po pierwszym leczeniu w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa)**



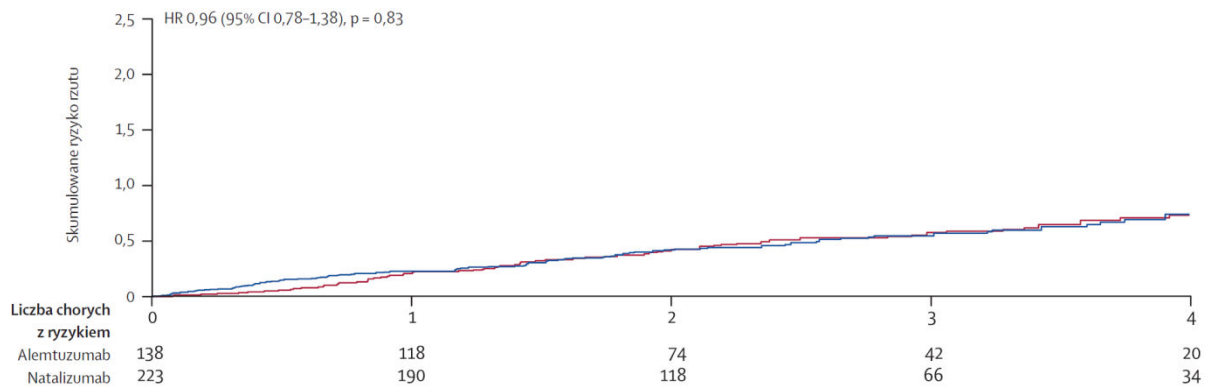
**Wykres 31.**  
**Roczna częstość występowania rzutów w okresie 1–5 lat po pierwszym leczeniu w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa)**



**Wykres 32.**  
**Roczna częstość występowania rzutów w okresie 1–5 lat po pierwszym leczeniu w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa)**

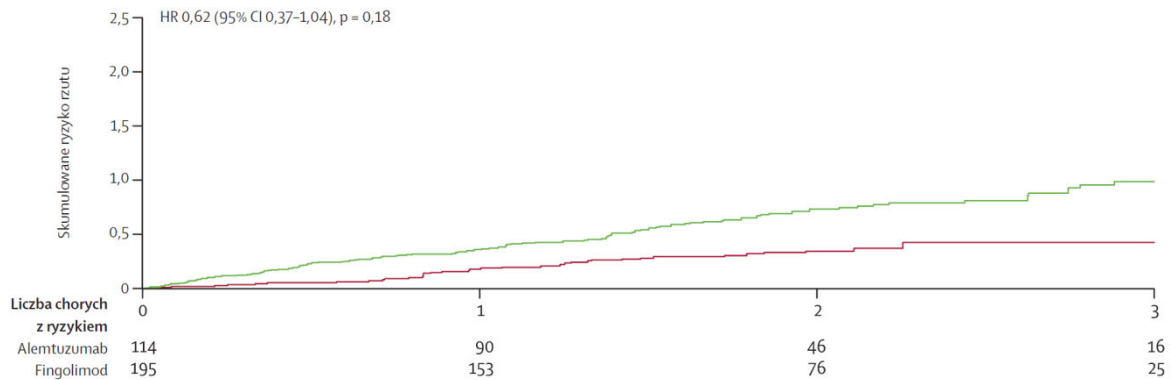


**Wykres 33.**  
Skumulowane ryzyko występowania kolejnych rzutów w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa)



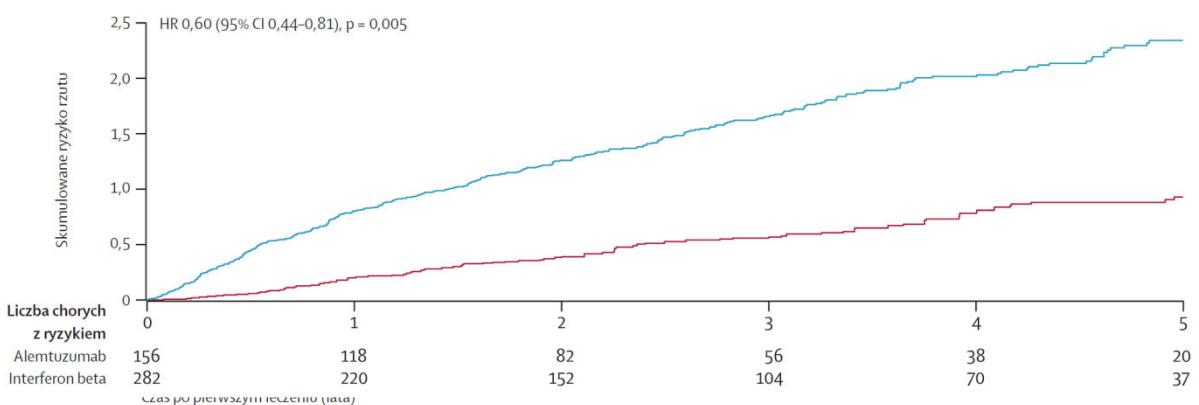
Czerwona linia – ALEM; niebieska linia – NAT

**Wykres 34.**  
Skumulowane ryzyko występowania kolejnych rzutów w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa)



Czerwona linia – ALEM; zielona linia – FNG

**Wykres 35.**  
Skumulowane ryzyko występowania kolejnych rzutów w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa)



Czerwona linia – ALEM; niebieska linia – IFNβ1a sc

## Niepełnosprawność

W analizie pierwszorzędowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy alemtuzumabem a komparatorami w nasileniu niepełnosprawności w skali EDSS (Tabela 37). Prawdopodobieństwo pozostania bez progresji niepełnosprawności było istotnie statystycznie niższe dla alemtuzumabu niż dla fingolimodu po 3 latach. Nie stwierdzono innych statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w pozostałych porównaniach dla tego punktu końcowego. Ponadto autorzy badania na podstawie wartości p dla skumulowanego ryzyka pierwszej progresji niepełnosprawności raportowali brak istotnych statystycznie różnic dla wszystkich porównań (Tabela 38). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie poprawy niepełnosprawności, za wyjątkiem porównania alemtuzumabu względem natalizumabu po 4 latach oraz względem fingolimodu po 3 latach, wskazującą na mniejszą korzyść stosowania alemtuzumabu względem terapii alternatywnych. Wartość p dla parametru HR dla skumulowanego ryzyka pierwszej poprawy niepełnosprawności wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami we wszystkich porównaniach (Tabela 38). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w skumulowanym ryzyku progresji niepełnosprawności pomiędzy alemtuzumabem a wszystkimi komparatorami (Wykres 36, Wykres 37, Wykres 38) oraz w skumulowanym prawdopodobieństwie poprawy niepełnosprawności, za wyjątkiem porównania mniejszej korzyści stosowania alemtuzumabu względem natalizumabu (Wykres 39, Wykres 40, Wykres 41).

W analizie drugorzędowej wykazano przewagę alemtuzumabu nad IFN $\beta$ 1a sc dla skumulowanego ryzyka progresji niepełnosprawności oraz skumulowanego prawdopodobieństwa pierwszej poprawy niepełnosprawności. Ponadto u pacjentów z wysoką aktywnością choroby w grupie alemtuzumabu w porównaniu do natalizumabu odnotowano mniejsze ryzyko pierwszej progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 12 mies. oraz mniejsze prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności w grupie potwierdzonej po 6 mies. W pozostałych porównaniach w analizie drugorzędowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 39).

Tabela 37.  
Niepełnosprawność w skali EDSS w badaniu Kalincik 2017 (analiza pierwszorzędowa)

Porównanie	OB [lata]	ALEM		Komparator		ALEM vs Komparator	p <sup>b</sup>
		N	Średnia EDSS [95% CI] <sup>a</sup>	N	Średnia EDSS [95% CI] <sup>a</sup>	MD [95% CI]	
ALEM vs NAT	baseline	138	3,41 [3,11; 3,71]	233	3,38 [3,15; 3,61]	0,03 [-0,35; 0,41]	bd
	1	119	3,21 [2,94; 3,46]	177	2,94 [2,71; 3,19]	0,27 [-0,08; 0,62]	bd
	2	89	3,39 [3,05; 3,72]	118	2,75 [2,43; 3,05]	0,64 [0,19; 1,09]	bd
	3	48	3,52 [3,09; 3,97]	58	3,06 [2,61; 3,51]	0,46 [-0,15; 1,07]	bd
	4	31	3,87 [3,23; 4,55]	32	3,04 [2,43; 3,66]	0,83 [-0,02; 1,68]	bd
ALEM vs FNG	baseline	114	3,08 [2,79; 3,41]	195	3,10 [2,86; 3,35]	-0,02 [-0,42; 0,38]	bd
	1	97	3,11 [2,85; 3,36]	159	2,89 [2,61; 3,17]	0,22 [-0,16; 0,60]	bd
	2	59	2,84 [2,48; 3,22]	78	2,75 [2,37; 3,17]	0,09 [-0,44; 0,62]	bd
	3	29	3,33 [2,74; 3,91]	34	2,89 [2,74; 3,46]	0,44 [-0,21; 1,09]	bd
ALEM vs IFNβ1a sc	baseline	156	3,37 [3,11; 3,66]	282	3,25 [3,05; 3,43]	0,12 [-0,21; 0,45]	bd
	1	135	3,27 [3,05; 3,50]	231	3,20 [2,98; 3,41]	0,07 [-0,24; 0,38]	bd
	2	88	2,95 [2,61; 3,32]	124	2,97 [2,70; 3,27]	-0,02 [-0,47; 0,43]	bd
	3	65	2,92 [2,52; 3,32]	84	2,78 [2,46; 3,11]	0,14 [-0,36; 0,64]	bd
	4	42	3,04 [2,42; 3,69]	52	2,71 [2,36; 3,08]	0,33 [-0,37; 1,03]	bd
	5	16	3,18 [2,46; 3,91]	18	2,52 [1,95; 3,08]	0,66 [-0,16; 1,48]	bd

a) Wartości odczytane z wykresu.

b) Raportowane przez autorów badania.

Tabela 38.  
Prawdopodobieństwo pozostania bez progresji niepełnosprawności oraz poprawy niepełnosprawności w badaniu Kalincik 2017 (analiza pierwszorzędowa)

Porównanie	OB [lata]	ALEM	Komparator	ALEM vs Komparator		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95%CI]	
<b>Prawdopodobieństwo pozostania bez progresji niepełnosprawności</b>						
ALEM vs NAT	2	127/138 (92)	201/223 (90)	1,02 [0,96; 1,09]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	4	110/138 (80)	176/223 (79)	1,01 [0,91; 1,13]	0,01 [-0,08; 0,09]	NS
ALEM vs FNG	2	103/114 (90)	179/195 (92)	0,98 [0,91; 1,06]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd
	3	92/114 (81)	179/195 (92)	<b>0,88 [0,80; 0,97]</b>	<b>NNH = 9 [5; 34]</b>	NS
ALEM vs IFNβ1a sc	2	145/156 (93)	248/282 (88)	1,06 [0,99; 1,12]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd
	5	125/156 (80)	217/282 (77)	1,04 [0,94; 1,15]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS
<b>Prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności</b>						
ALEM vs NAT	2	18/138 (13)	38/223 (17)	0,77 [0,46; 1,29]	-0,04 [-0,11; 0,03]	bd
	4	18/138 (13)	60/223 (27)	<b>0,48 [0,30; 0,79]</b>	<b>NNH = 7 [4; 17]</b>	NS
ALEM vs FNG	2	13/114 (11)	37/195 (19)	0,60 [0,33; 1,08]	-0,08 [-0,16; 0,004]	bd
	3	13/114 (11)	51/195 (26)	<b>0,44 [0,25; 0,77]</b>	<b>NNH = 6 [4; 15]</b>	NS

Porównanie	OB [lata]	ALEM	Komparator	ALEM vs Komparator		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95%CI]	
ALEM vs IFNβ1a sc	2	19/156 (12)	31/282 (11)	1,11 [0,65; 1,89]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
	5	23/156 (15)	42/282 (15)	0,99 [0,62; 1,58]	-0,002 [-0,07; 0,07]	NS

a) Raportowane przez autorów badania. Wartość p została obliczona dla parametru HR, zamieszczonego w załączniku pracy. HR został obliczony dla odwrotnych niż w niniejszej tabeli punktów końcowych: skumulowanego ryzyka wystąpienia pierwszej progresji niepełnosprawności oraz skumulowanego ryzyka pierwszej poprawy niepełnosprawności.

**Tabela 39.**  
Ryzyko niepełnosprawności w populacji z wysoką aktywnością choroby w badaniu Kalincik 2017 (analiza drugorzędowa)

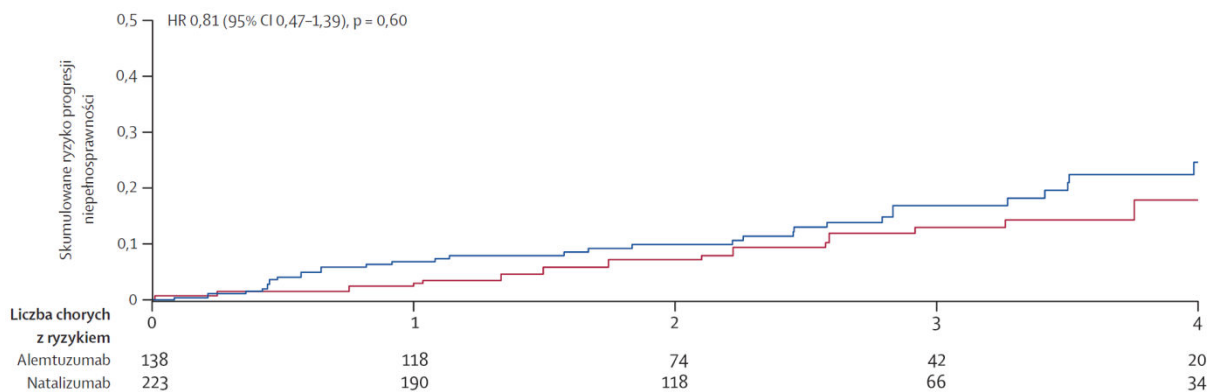
Punkt końcowy	OB [mies.]	ALEM vs NAT		ALEM vs FNG		ALEM vs IFNβ1a sc	
		HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>	HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>	HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
Skumulowane ryzyko progresji niepełnosprawności	bd <sup>b</sup>	0,83 [bd]	0,68	0,93 [bd]	0,94	<b>0,64 [bd]</b>	0,018
	bd <sup>c</sup>	0,88 [bd]	0,79	0,78 [bd]	0,7	<b>0,65 [bd]</b>	0,029
Skumulowane ryzyko pierwszej progresji niepełnosprawności	bd <sup>b</sup>	0,98 [bd]	0,95	1,1 [bd]	0,81	0,92 [bd]	0,71
	bd <sup>c</sup>	<b>0,5 [bd]</b>	0,047	0,82 [bd]	0,76	0,74 [bd]	0,096
Skumulowane prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności	bd <sup>b</sup>	<b>0,44 [bd]</b>	0,0023	0,6 [bd]	0,4	0,98 [bd]	0,94
	bd <sup>c</sup>	0,54 [bd]	0,069	0,66 [bd]	0,57	0,68 [bd]	0,41
Skumulowane prawdopodobieństwo pierwszej poprawy niepełnosprawności	bd <sup>b</sup>	0,74 [bd]	0,38	0,73 [bd]	0,54	<b>2,1 [bd]</b>	0,00047
	bd <sup>c</sup>	0,79 [bd]	0,52	0,63 [bd]	0,38	<b>1,9 [bd]</b>	0,0033

a) Raportowane przez autorów badania.

b) Potwierdzone w 6 mies.

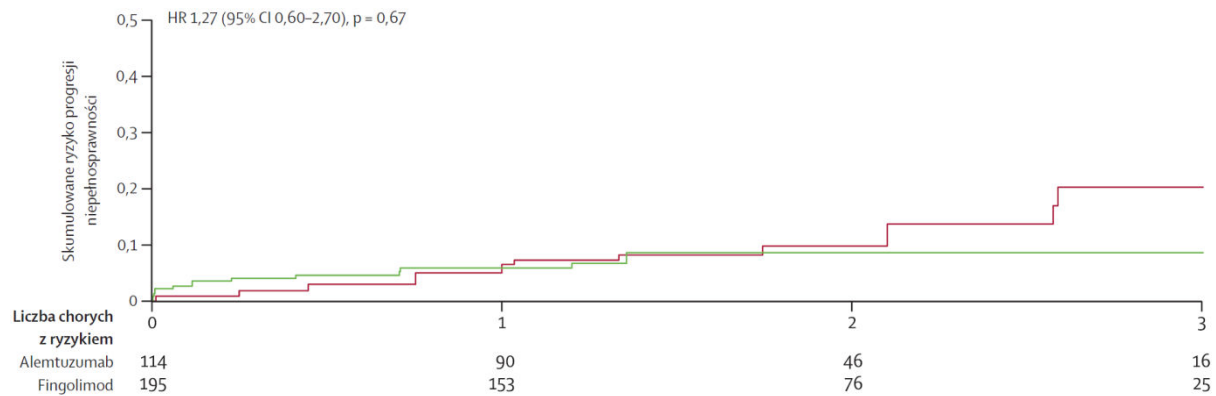
c) Potwierdzone w 12 mies.

**Wykres 36.**  
Skumulowane ryzyko potwierdzonej progresji niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa)



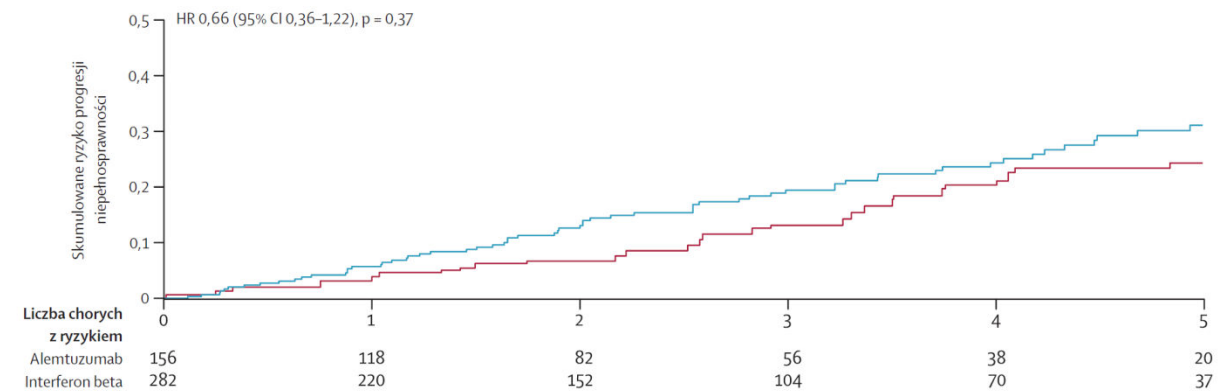
Czerwona linia – ALEM; niebieska linia – NAT

**Wykres 37.**  
**Skumulowane ryzyko potwierdzonej progresji niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa)**



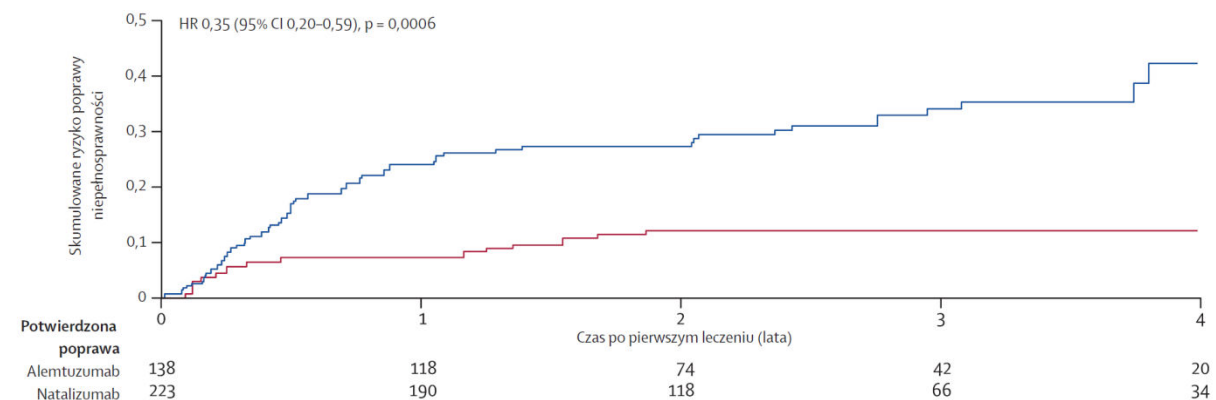
Czerwona linia – ALEM; zielona linia – FNG

**Wykres 38.**  
**Skumulowane ryzyko potwierdzonej progresji niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa)**



Czerwona linia – ALEM; niebieska linia – IFNβ1a sc

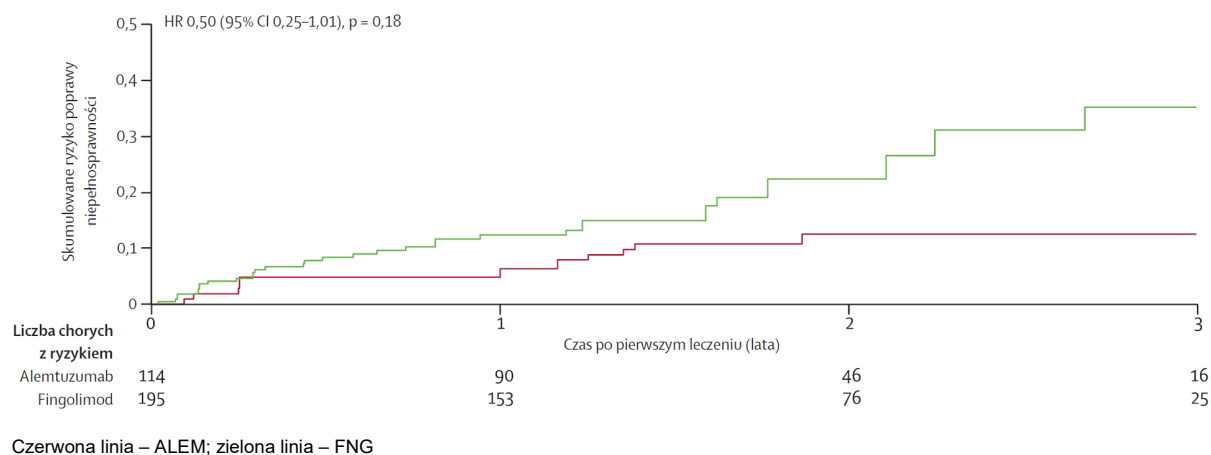
**Wykres 39.**  
**Skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej poprawy niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa)**



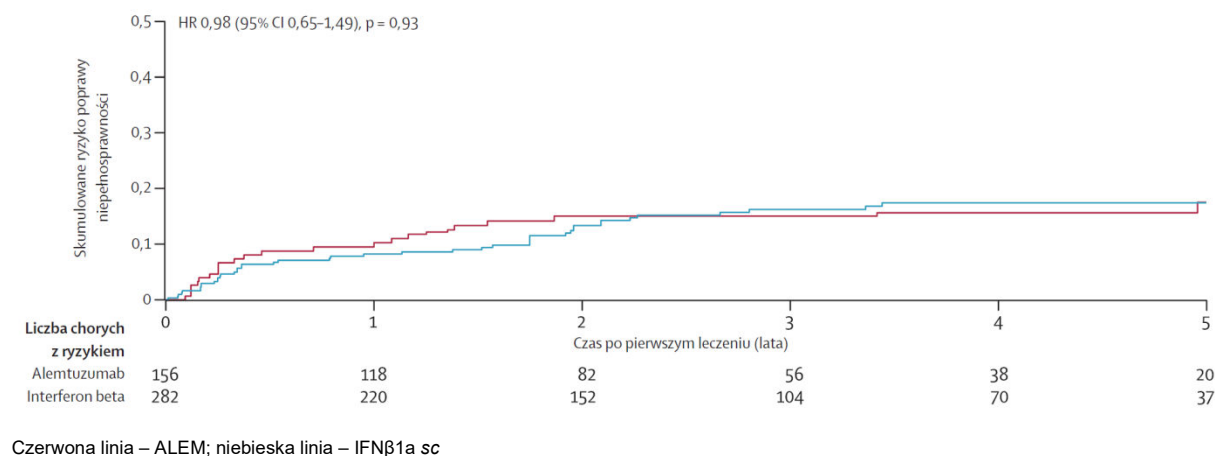
Czerwona linia – ALEM; niebieska linia – NAT



**Wykres 40.**  
**Skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej poprawy niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa)**



**Wykres 41.**  
**Skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej poprawy niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa)**



## 10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W niniejszym rozdziale dokonano poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów zawierających alemtuzumab, fingolimod oraz natalizumab. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych oraz przeprowadzono uzupełniającą analizę profilu bezpieczeństwa pod kątem wybranych, charakterystycznych dla danego DMT zdarzeń niepożądanych.

### 10.1. Alerty bezpieczeństwa

#### Alemtuzumab<sup>4</sup>

Na stronie FDA odnaleziono jedną informację z 2011 r. dotyczącą wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej u trzech pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym nad alemtuzumabem w leczeniu MS. Powyższe zagrożenie zostało uwzględnione w aktualnej ChPL dla produktu leczniczego Lemtrada® [270].

Na stronach agencji URPL, MHRA oraz EMA nie odnaleziono żadnych dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania alemtuzumabu u pacjentów z MS.

#### Fingolimod

Od grudnia 2011 do stycznia 2018 roku pojawiły się łącznie 23 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Gilenya® [271–294].

Jeden z komunikatów (URPL 2013) dotyczył zgłoszenia 2 śmiertelnych przypadków zespołu hemofagocytarnego u pacjentów z MS leczonych fingolimodem. [271] Inny (MHRA 2017) – opisywał ryzyko tzw. efektu z odbicia (wystąpienia nowych klinicznych i radiologicznych objawów poważnego

---

<sup>4</sup> Do 2012 r. alemtuzumab dostępny był we wskazaniu obejmującym leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej – w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie alerty w odniesieniu do pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

zaostżenia choroby) po zaprzestaniu leczenia fingolimodem lub zamianie tego leku na inną opcję terapeutyczną [272].

Spośród odnalezionych dokumentów w 12 komunikatach odnoszono się do ryzyka związanego z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego [273–284], z czego jeden (FDA 2011) informował o śmierci pacjenta po podaniu pierwszej dawki preparatu Gilenya® (jak dotąd nie powiązanej z przyjmowaniem fingolimodu) [273]. Pozostałe komunikaty (URPL 2012, FDA 2012, MHRA 2012–2013) zawierały rekomendacje dotyczące monitorowania pracy układu sercowo-naczyniowego u pacjentów rozpoczynających terapię fingolimodem oraz u pacjentów, którzy podczas pierwszego podania wymagali interwencji farmakologicznej (w celu złagodzenia objawów bradyarytmii) lub przerwania terapii [277–284]. Najnowsze alerty (URPL 2017, MHRA 2017) informują o wzmocnieniu ostrzeżeń dotyczących stosowania fingolimodu u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami serca, w związku nie zaleca się jego stosowania u:

- pacjentów z zawałem serca, niestabilną dusznicą bolesną, udarem, przemijającymi atakami niedokrwiennymi, niewyrównaną niewydolnością serca wymagającą natychmiastowego leczenia, niewydolnością serca klasy III/IV wg kryteriów NYHA w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii,
- pacjentów z ciężką arytmia serca wymagającą leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia i III,
- pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym stopnia II typu Mobitz II lub stopnia III lub z zespołem chorego węzła zatokowego, o ile nie wszczepiono u nich rozrusznika serca,
- pacjentów z wyjściowym odstępem QTc  $\geq 500$  ms [274–276].

Pojawiło się również 10 alertów (FDA 2013, FDA 2015, URPL 2015, MHRA 2015, MHRA 2016, MHRA 2017) związanych z ryzykiem wystąpienia immunosupresji u pacjentów leczonych fingolimodem, w tym mogącej skutkować wystąpieniem raka podstawnokomórkowego, postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML - *progressive multifocal leukoencephalitis*), zakażeń oportunistycznych i chłoniaka [285–294]. Komunikaty dotyczyły raportowanych przypadków wpływu leku na układ immunologiczny oraz zmian aktualizacyjnych w ChPL dla produktu Gilenya®. We wszystkich komunikatach podkreślono istotną rolę systematycznej kontroli stanu pacjenta w celu szybkiego wykrycia objawów niepożądanych i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Wszystkie zalecenia zostały uwzględnione w aktualnej ChPL dla preparatu Gilenya®.

## Natalizumab

Od lutego 2010 do stycznia 2018 r. wydano 12 komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania natalizumabu (Tysabri®) [289, 295–305], z czego dwa (URPL 2015, 2016) dotyczyły aktualizacji ChPL i ulotki dla pacjenta w zakresie informacji nt. niedokrwistości hemolitycznej” oraz informacji dotyczących przypadków ostrej martwicy siatkówkowej u pacjentów leczonych produktem Tysabri® [289, 295].

Pozostałe komunikaty (FDA 2010-2012, MHRA 2010–2016, URPL 2016, EMA 2016) odnosiły się do występowania PML w trakcie leczenia natalizumabem, z uwzględnieniem informacji o wzrastającym

ryzyku rozwoju PML wraz z wydłużeniem okresu leczenia (szczególnie powyżej 2 lat), obecnością przeciwciał anti-JCV lub wcześniejszą terapią immunosupresyjną (np. mitoksantronem). Wszystkie ostrzeżenia zawierają również zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia postępującej leukoencefalopatii [296–305]. Zostały one uwzględnione w aktualnej ChPL dla preparatu Tysabri®.

## 10.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Tabela 40.  
Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL

Preparat	Specjalne środki ostrożności
	<b>Alemtuzumab</b>
Lemtrada® [306]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z nieaktywną postacią choroby lub stabilizacją aktualnego leczenia.</u></li> <li>• <u>Ryzyko autoimmunizacji, w tym wystąpienia immunologicznej płamicy małopłytkowej, chorób tarczycy, nefropatii lub cytopenii autoimmunologicznych</u> – przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przez okres 48 mies. od ostatniej infuzji co miesiąc należy wykonać badanie morfologiczne krwi z rozmazem, ocenę stężenia kreatyniny w surowicy i mikroskopowe badanie osadu moczu oraz co trzy miesiące badanie czynności tarczycy. Po tym okresie zaleca się badania w oparciu o objawy kliniczne sugerujące obecność zaburzeń autoimmunizacyjnych. W przypadku potwierdzenia choroby należy podjąć odpowiednie leczenie.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, w tym zdarzeń kardiologicznych takich jak tachykardia</u> – zalecane stosowanie premedykacji w postaci leków przeciwhistaminowych i/lub przeciwgorączkowych oraz ściśle monitorowanie pacjenta. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją należy wdrożyć odpowiednie leczenie i rozważyć przerwanie infuzji.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia zakażeń, również o ciężkim przebiegu, w tym gruźlicy, listeriozy oraz powierzchniowych zakażeń grzybiczych</u> – zalecane odłożenie leczenia pacjentów z aktywnym zakażeniem do momentu pełnej kontroli nad zakażeniem oraz wdrożenie profilaktyki z zastosowaniem leków przeciw wirusowi <i>Herpes</i> od pierwszego dnia leczenia do minimum miesiąca po zakończeniu każdego cyklu.</li> <li>• <u>Ryzyko immunosupresji</u>, szczególnie przy jednoczesnym stosowaniu produktu z inną terapią immunomodulującą.</li> <li>• <u>Ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby u pacjentów będących nosicielami wirusa WZW B i/lub WZW C</u> – zalecane wykonanie badania przesiewowego u chorych obarczonych wysokim ryzykiem zakażenia.</li> <li>• <u>U pacjentów z aktywnym lub występującym wcześniej nowotworem złośliwym należy zachować ostrożność.</u></li> <li>• <u>U kobiet w wieku rozrodczym należy wprowadzić skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia oraz przez 4 mies. po jego zakończeniu.</u></li> <li>• Co najmniej 6 tyg. przed rozpoczęciem terapii należy spełnić lokalne wymogi dotyczące szczepień. U pacjentów po zakończonym kursie leczenia nie należy podawać żywych szczepionek.</li> <li>• <u>Należy wykonać badania na obecność przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca u pacjentów nieszczepionych oraz tych, którzy nie przebyli ospy wietrznej. W przypadku braku przeciwciał należy rozważyć wykonanie szczepienia i odłożenie leczenia na okres 6 tyg. po szczepieniu.</u></li> <li>• <u>Należy okresowo przez 48 mies. po zakończeniu leczenia wykonywać: pełne badanie morfologiczne krwi z rozmazem, stężenia kreatyniny w surowicy, badanie moczu z mikroskopową oceną osadu, badanie czynności tarczycy</u></li> <li>• <u>Ryzyko reakcji związanych z infuzją oraz reakcji anafilaktycznych, w tym ciężkich i śmiertelnych.<sup>a</sup></u></li> <li>• <u>Ryzyko zakażeń i zarażeń pasożytniczych, również śmiertelnych.<sup>a</sup></u></li> <li>• <u>Ryzyko ciężkich krwawień.<sup>a</sup></u></li> <li>• <u>Ryzyko zaburzeń pracy serca w tym niewydolności serca, kardiomiopatii oraz zmniejszenia frakcji wyrzutowej u pacjentów po wcześniejszej terapii lekami o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym.<sup>a</sup></u></li> <li>• <u>Ryzyko zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z wirusem Epsteina-Barra.<sup>a</sup></u></li> </ul>

Preparat	Specjalne środki ostrożności
<p><b>Tysabri®</b> [307]</p>	<p><b>Natalizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz neuronopatii komórek ziarnistych (JCV GCN)</u>, szczególnie u osób z obecnością przeciwciał anti-JCV, stosujących terapię dłużej niż 2 lata oraz po wcześniejszej terapii lekami immunosupresyjnymi. Zaleca się, by pacjenci z grupy wysokiego ryzyka PML przyjmowali terapię tylko w przypadku przewyższania korzyści nad ryzykiem.</li> <li>• <u>Należy wykonać badanie na obecność przeciwciał anti-JCV przed rozpoczęciem leczenia</u>, a u pacjentów bez obecności przeciwciał również co 6 mies.</li> <li>• <u>Należy wykonać przesiewowe badanie MRI w kierunku PML do 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia</u>, a następnie co rok w trakcie leczenia (w grupie ryzyka co 3–6 mies.) W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać terapię do czasu wykluczenia PML. W przypadku potwierdzenia PML leczenie należy przerwać na stałe.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia PML również po zaprzestaniu leczenia – zalecane monitorowanie pacjentów do 6 mies. po zakończeniu terapii.</u></li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) u pacjentów z PML – należy monitorować rozwój zespołu oraz podjąć właściwe leczenie.</u></li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia zakażeń w tym innych zakażeń oportunistycznych, szczególnie u pacjentów z chorobą Crohna i upośledzeniem odporności lub inną istotną chorobą współistniejącą.</u></li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem ospy wietrznej/półpaśca lub opryszczki pospolitej, w tym przypadków ciężkich i śmiertelnych.</u> W razie podejrzenia wystąpienia zakażenia, leczenie należy przerwać do momentu jego wykluczenia. W przypadku potwierdzonego rozwoju zakażenia należy przerwać leczenie na stałe i wdrożyć odpowiednie leczenie.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych – zaleca się monitorowanie pacjentów w trakcie infuzji i przez 1 h po jej zakończeniu.</u> W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie na stałe.</li> <li>• <u>Przeciwwskazane podawanie preparatu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi.</u> U pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi należy zachować ostrożność.</li> <li>• <u>Ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi – zalecana ocena obecności przeciwciał, w przypadku potwierdzenia obecności w teście po minimum 6 tygodniach należy przerwać leczenie</u></li> <li>• <u>Ryzyko uszkodzenia wątroby – zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem czynności wątroby.</u> Należy przerwać leczenie przy znacznym uszkodzeniu wątroby</li> <li>• <u>Należy zachować ostrożność przy stosowaniu innych preparatów do 12 tyg. po zaprzestaniu leczenia – ryzyko addycji działania immunosupresyjnego.</u> Przypadki należy rozważyć indywidualnie, może być zalecane zachowanie okresu przerwy pomiędzy terapiami.</li> </ul>
<p><b>Gilenya®</b> [308]</p>	<p><b>Fingolimod</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia bradyarytmii – u wszystkich pacjentów zalecane: badanie EKG oraz pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od czasu pierwszej dawki, obserwacja w kierunku objawów bradyarytmii przez 6 h (pomiar tętna i ciśnienia krwi co 1 h).</u> Należy wdrożyć odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia objawów bradyarytmii.</li> <li>• <u>Ryzyko inwersji załamka T. Preparat nie powinien być przyjmowany przez chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym stopnia II typu Mobitz II</u></li> <li>• <u>W przypadku wystąpienia bradyarytmii należy kontynuować monitorowanie pacjenta do momentu ustąpienia objawów</u></li> <li>• <u>Ryzyko wydłużenia odstępu QTc – u pacjentów z czynnikami ryzyka nie zaleca się stosowania preparatów mogących wydłużyć odstę QTc</u></li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia zakażenia- przed rozpoczęciem leczenia wykonać morfologię krwi i dokonać oceny odporności na wirus ospy wietrznej.</u> W przypadku wystąpienia zakażenia rozważyć wstrzymanie leczenia.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia PML</u></li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia obrzęku płamki, szczególnie u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka lub z cukrzycą – zalecane przeprowadzanie kontroli okulistycznych u pacjentów z grupy ryzyka, zaprzestanie leczenia jeśli stwierdzono obrzęk</u></li> <li>• <u>Ryzyko wzrostu aktywności enzymów wątrobowych.</u> Nie należy stosować preparatu u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh). U pacjentów z aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby należy przesunąć rozpoczęcie terapii do ustąpienia choroby. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie znaczną chorobą wątroby.</li> <li>• <u>Ryzyko wpływu na wyniki badań serologicznych, w tym zmniejszenie liczby limfocytów.</u></li> <li>• <u>Ryzyko zwiększenia ciśnienia krwi – należy zachować ostrożność u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem.</u> U wszystkich pacjentów zaleca się regularną kontrolę ciśnienia</li> </ul>

Preparat	Specjalne środki ostrożności
	<p>krwi w trakcie terapii preparatem.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Ryzyko działania produktu na układ oddechowy</u> – należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.</li><li>• <u>Ryzyko wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)</u> – w przypadku wystąpienia leczenie należy przerwać.</li><li>• <u>W przypadku rozpoczęcia leczenia po wcześniejszej terapii immunosupresyjnej lub immunomodulującej zaleca się zachować odpowiedni okres oczyszczania się organizmu leku, a przed rozpoczęciem leczenia, należy wykonać pełne badanie krwi.</u></li><li>• <u>Zalecana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu terapii z silnymi lekami indukującymi CYP450.</u> Nie należy stosować terapii równocześnie z ziołem dziurawca.</li><li>• <u>Ryzyko wystąpienia nowotworu podstawnokomórkowego</u> – zalecane okresowe kontrole dermatologiczne pod kątem zmian skórnych.</li><li>• <u>Ryzyko addycyjnego działania fingolimodu na układ odpornościowy do 6 tyg. po przerwaniu leczenia</u> – należy zachować ostrożność w przypadku przyjmowania innych leków (szczególnie immunosupresyjnych).</li></ul>

a) Specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania alemtuzumabu, uzyskane podczas leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej lub innych chorób (często z wykorzystaniem wyższych i częstszych dawek niż zalecanych w MS).

### 10.3. Dane uzupełniające dotyczące bezpieczeństwa DMT

W celu uzupełnienia danych odnośnie profilu bezpieczeństwa alemtuzumabu, fingolimodu i natalizumabu dokonano niesystematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej, w ramach którego uwzględniono dane pochodzące z m.in. badań klinicznych, badań obserwacyjnych opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną (RWD, *Real World Data*), prac poglądowych oraz poradnika skierowanego do fachowego personelu medycznego udostępnionego przez producenta produktu leczniczego Lemtrada®. W ramach prezentowanych danych opisano najważniejsze informacje dotyczące najbardziej charakterystycznych zdarzeń niepożądanych towarzyszących poszczególnym opcjom terapeutycznym, jak również oceniono wpływ ww. leków na przebieg ciąży i występowanie wad wrodzonych u dzieci.

#### 10.3.1. Alemtuzumab

##### Choroby autoimmunologiczne

Jednymi z zagrożeń związanych ze stosowaniem u pacjentów z RRMS alemtuzumabu znajdują się zwiększone ryzyko występowania zakażeń oraz ryzyko wystąpienia ciężkich chorób autoimmunologicznych, w tym również zagrażających życiu i prowadzących do powikłań, które mogą ujawnić się wiele lat po zakończeniu terapii. Stąd konieczne jest przestrzeganie zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów okresowych badań kontrolnych i 48-miesięcznego okresu obserwacji po podaniu ostatniej dawki leku oraz szybkie zgłaszanie niepokojących objawów i ewentualne wdrożenie odpowiedniego leczenia. Ze względu na konieczność przestrzegania przez pacjentów terminów badań laboratoryjnych, producent leku oferuje pacjentom możliwość zamówienia odpowiednich narzędzi, pomocnych w przestrzeganiu planu badań kontrolnych [309].

Choroby autoimmunologiczne odnotowane w trakcie trwania terapii alemtuzumabem obejmowały m.in.: immunologiczną plamicę małopłytkową (ITP), nefropatie, w tym w szczególności chorobę anty-GBM oraz zaburzenia czynności tarczycy. [309] W badaniach klinicznych dla alemtuzumabu, ITP obserwowano u ok. 1% pacjentów, nefropatie u ok. 0,3% pacjentów, natomiast schorzenia tarczycy u 16–23% pacjentów, przy czym większość obserwowanych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i odpowiadała na leczenie konwencjonalnymi metodami [12, 24, 53, 309]. Szczegółowy sposób monitorowania pacjentów w kierunku ww. schorzeń, rekomendowany przez producenta leku, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41). Szybkie wykrycie wyżej wymienionych zdarzeń pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia zmniejszając ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań [309–311].



**Tabela 41.**  
**Sposób monitorowania pacjentów w kierunku chorób autoimmunologicznych [309]**

Choroba autoimmunologiczna	Objawy kliniczne	Zalecane monitorowanie
<b>Immunologiczna plamica małopłytkowa</b>	łatwe powstawanie siniaków, wybroczyny, samoistne krwawienie z błon śluzowych i skóry, intensywne/nierregularne miesiączki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pełna morfologia i rozmaz krwi (przed rozpoczęciem leczenia, następnie co mies. do upływu 48 mies. od podania ostatniej dawki leku)</li> <li>• kontrola objawów klinicznych ITP</li> </ul>
<b>Nefropatie (w tym ch. anty-GBM)</b>	podwyższone stężenie kreatyniny w osoczu, krwiomocz i/lub białkomocz, krwioplucie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oznaczenie stężenia kreatyniny (przed rozpoczęciem leczenia, następnie co mies. do upływu 48 mies. od podania ostatniej dawki leku)<sup>a</sup></li> <li>• badanie ogólne moczu z badaniem m kroskopowym (przed rozpoczęciem leczenia, następnie co mies. do upływu 48 mies. od podania ostatniej dawki leku – u miesiączkujących kobiet można rozważyć co 3 mies.)</li> </ul>
<b>Zaburzenia czynności tarczycy</b>	objawy nadczynności lub niedoczynności tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oznaczenie stężenia TSH (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 mies. do upływu 48 mies. od podania ostatniej dawki leku)<sup>a</sup></li> <li>• obserwacja objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń czynności tarczycy</li> </ul>

a) Po upływie 48-miesięcznego okresu obserwacji badania należy wykonywać w przypadku obecności objawów klinicznych sugerujących występowanie schorzenia.

## Zakażenia

W badaniach klinicznych dla alemtuzumabu obserwowano występowanie zakażeń u większości pacjentów (71%), zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Ciężkie zakażenia występowały u 2,7% pacjentów leczonych alemtuzumabem, które obejmowały m.in.: zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, półpasiec, zakażenie HPV, gruźlicę, listeriozę oraz powierzchowne zakażenia grzybicze, przy czym autorzy nie określili związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy wystąpieniem powyższych zdarzeń a podawaniem alemtuzumabu [12, 24, 53, 306]. W celu uniknięcia wystąpienia zakażeń producent leku rekomenduje wykonanie wszystkich wymaganych przez krajowe wytyczne szczepień w okresie co najmniej 6 tyg. przed rozpoczęciem leczenia alemtuzumabem, a także rozważyć szczepienia przeciwko ospie wietrznej/półpaścowi u pacjentów JCV(-). Ponadto u pacjentów, którzy niedawno otrzymali kurs leczenia alemtuzumabem, nie powinno stosować się żywych szczepionek, ze względu na brak danych opisujących bezpieczeństwo takiego działania. W ramach profilaktyki przeciw zakażeniom wirusem *Herpes*, producent leku zaleca podawanie leków przeciwwirusowych (np. acyklowiru) przez miesiąc począwszy od pierwszego dnia leczenia alemtuzumabem [306]. W przypadku wystąpienia zakażeń, podczas leczenia alemtuzumabem, niezależnie od ich rodzaju, producent leku rekomenduje zastosowanie standardowego sposobu leczenia [309].

Obserwowany wzrost liczby zakażeń podczas terapii alemtuzumabem może być wywołany neutropenią. W badaniach klinicznych dla alemtuzumabu (CARE-MS I, CARE-MS II) neutropenię obserwowano łącznie u 25% pacjentów, przy czym w zdecydowanej większości (91%) były to przypadki łagodne (stopnia 0–1), bez dodatkowych powikłań neutropenii [312].

## Reakcje związane z infuzją

W przypadku leczenia alemtuzumabem istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w postaci reakcji związanych z infuzją w ciągu 24 h od jej podania, spowodowanych uwalnianiem cytokin i obejmujących m.in. wysypkę, gorączkę, nudności, dreszcze, duszność, pokrzywkę, tachykardię, migotanie przedsionków i ból. W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją występowały u ponad 90% pacjentów, natomiast poważne reakcje u 3% pacjentów [306, 313]. Producent leku zaleca zastosowanie premedykacji przed podaniem alemtuzumabu w postaci leków przeciwgorączkowych i/lub przeciwzapalnych, obserwację pacjenta w trakcie oraz 2 h po podaniu infuzji oraz podjęcie odpowiednich kroków w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją [306].

## Nowotwory

W trakcie badań klinicznych nad alemtuzumabem obserwowano występowanie rzadkich przypadków nowotworów u 29 spośród 1 486 pacjentów poddanych terapii alemtuzumabem (2%). Zdiagnozowane nowotwory obejmowały m.in.: raka brodawkowego tarczycy, raka podstawnkomórkowego skóry, raka piersi, czerniaka, chłoniaka Burkitta oraz chorobę Castlemana. Dostępne dane nie pozwalają na ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy rozwojem nowotworu a zastosowanym leczeniem [314]. Stąd podczas leczenia alemtuzumabem oraz po jego zakończeniu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wcześniej występującym bądź aktywnym nowotworem. Jak dotąd nie ustalono czy stosowanie alemtuzumabu zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów tarczycy, jednak należy wziąć pod uwagę, iż sama choroba autoimmunologiczna tarczycy stanowi czynnik ryzyka dla rozwoju tego nowotworu [306].

## Inne

W pracy Croteau 2018 opisano 8 przypadków ostrego niekamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego, które zostały zareportowane w systemie FDA (*FDA Adverse Event Reporting System*). Wystąpiły one w trakcie leczenia ALEM lub krótko po jego zakończeniu. Wg autorów publikacji ostre niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego stanowi, nowe rzadkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem ALEM u pacjentów z RRMS. Odpowiednio szybkie wdrożenie standardowego leczenia wydaje się przynosić pozytywne efekty, pomimo faktu że ten rodzaj zdarzenia niepożądanego nie został jeszcze zbyt dobrze opisany w populacji pacjentów z RRMS. Świadomość wśród lekarzy opiekujących się pacjentami z RRMS, że takie zdarzenie może towarzyszyć terapii ALEM pozwala wdrożyć odpowiednio szybko właściwy rodzaj leczenia [315].

## Ciąża i karmienie piersią

Zgodnie z informacjami zawartymi w poradniku dla fachowego personelu medycznego oraz charakterystyce produktu leczniczego, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas terapii oraz przez 4 mies. po zakończeniu leczenia alemtuzumabem.

Według klasyfikacji FDA leków stosowanych w ciąży alemtuzumab należy do kategorii C<sup>5</sup> [316]. Jego podawanie kobietom w ciąży jest dopuszczalne tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści z jego stosowania dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Podobnie ze względu na brak danych odnośnie przenikania alemtuzumabu do mleka kobiet karmiących, karmienie piersią powinno zostać przerwane podczas leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu kursu terapii, przy czym korzyść związana z otrzymywaniem pokarmu matki może przewyższać ryzyko potencjalnej ekspozycji dziecka na alemtuzumab. W trakcie planowania ciąży należy również wziąć pod uwagę, iż u kobiet z chorobą Gravesa-Basedowa, wywołaną stosowaniem alemtuzumabu, przeciwciała anty-TSH produkowane przez matkę mogą przenikać do płodu, co może skutkować występowaniem przejściowej choroby Basedowa u noworodków [309].

Dane dotyczące bezpieczeństwa kobiet w ciąży oraz kobiet karmiących pochodzą z 3 badań klinicznych (CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II) oraz ich faz przedłużonych. Do kwietnia 2017 r. zarejestrowano 248 ciąż u 156 spośród 972 pacjentek przeleczonych alemtuzumabem, z czego 218 ciąż zakończyło się rozwiązaniem (ciąże zakończone porodem żywego lub martwego dziecka, spontanicznym poronieniem oraz przerwane – spośród pozostałych 30 ciąż – 14 w momencie publikacji danych nadal trwało, a status 16 był nieznanym). Średni czas od ostatniej dawki alemtuzumabu do poczęcia wynosił 34,4 mies. Zdecydowana liczba rozwiązanych ciąż (67%) zakończyła się porodem zdrowych dzieci bez wrodzonych zaburzeń, przy czym pięcioro z nich narodziło się przedwcześnie, tj. między 31. a 36. tyg. Spontaniczne poronienia wystąpiły w przypadku 48 ciąż (22% ogółem, 13% u kobiet <35 r. ż. oraz 33% u kobiet ≥35 r. ż.), natomiast przerwanie ciąży miało miejsce w 22 przypadkach (10%) (Tabela 42). Powodami przerwania ciąży były: decyzja matki (n = 6), ciąża pozamaciczna (n = 3), ciąża bezzarodkowa (n = 2), zaburzenia chromosomalne (n = 2), zaburzenia płodu (n = 1). [317, 318].

Spośród 15. rozwiązanych ciąż, w przypadku których do poczęcia doszło w ciągu 4 mies. od zakończenia leczenia alemtuzumabem, 8 zakończyło się narodzinami dzieci bez wad wrodzonych, przy czym u jednego dziecka wystąpił zespół ostrej niewydolności oddechowej, a u drugiego przełom tarczycowy 4. stopnia w trzecim tygodniu życia, spowodowany chorobą Gravesa-Basedowa matki. Spontanicznym poronieniem zakończyły się 3 ciąże, natomiast aborcję przeprowadzono w przypadku 4 innych ciąż. Ryzyko spontanicznego poronienia nie różniło się u pacjentek, które zaszły w ciążę w ≤12 mies. i >12 mies. od zakończenia terapii (RR = 0,46 [0,19; 1,09], p = NS) [317, 318].

Jak wynika z powyższych danych, w trakcie badań nie zaobserwowano teratogenezy, a większość ciąż zakończyła się porodem zdrowych noworodków. Odsetek spontanicznych poronień u kobiet przeleczonych alemtuzumabem (22%) był porównywalny do odsetka spontanicznych poronień u nieleczonych kobiet z MS (5–21%) oraz populacji ogólnej (17–22%) [317, 318].

<sup>5</sup> Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwe działanie na płód, brak jest jednak wiarygodnych dowodów naukowych pochodzących z badań przeprowadzonych na ludziach; potencjalne korzyści ze stosowania produktu leczniczego mogą stanowić podstawę do jego przyjmowania, pomimo potencjalnego ryzyka dla płodu.

**Tabela 42.**  
**Liczba i wynik ciąży w zależności od liczby miesięcy od ostatniej dawki ALEM do poczęcia [317, 318]**

Liczba i wynik ciąży	Liczba miesięcy od ostatniej dawki ALEM do poczęcia					
	Ogółem	≤1 mies.	>1 do ≤4 mies.	>4 do ≤12 mies.	>12 mies.	
<b>Ciąże ogółem, n</b>						
<b>Liczba ciąż</b>	248	5	11	31	201	
<b>Status ciąży</b>	<b>rozwiązane</b>	218	4	11	29	174
	<b>trwające</b>	14	1	0	0	12
	<b>nieznany</b>	16	0	0	1	15
<b>Wynik ciąż rozwiązanych, n/N (%)</b>						
<b>Poród dziecka</b>	<b>żywego</b>	147/218 (67)	2/4 (50)	6/11 (55)	22/29 (76)	117/174 (67)
	<b>martwego</b>	1/218 (1)	0/4 (0)	0/11 (0)	0/29 (0)	1/174(1)
<b>Spontaniczne poronienie</b>	48/218 (22)	0/4 (0)	3/11 (27)	2/29 (7)	43/174 (25)	
<b>Przerwanie ciąży</b>	22/218 (10)	2/4 (50)	2/11 (18)	5/29 (17)	13/174(7)	

### 10.3.2. Fingolimod

#### Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL produktu leczniczego Gilenya®, zastosowanie po raz pierwszy fingolimodu niesie za sobą ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z układem krążenia, które wynika z oddziaływania tego leku na zlokalizowane w kardiomiocytach receptory dla sfingozyno-1-fosforanu. Działania te mogą obejmować m.in. bradykardię oraz blok przedsionkowo-komorowy. Zwykle osiągają swoje maksimum w ciągu pierwszych 6 h od podania i zmniejszają swoje nasilenie w ciągu następnych dni i tygodni aż do osiągnięcia stanu wyjściowego. Stąd zarówno producent leku, jak i EMA zalecają ciągłe monitorowanie pracy serca przez co najmniej 6 h w trakcie pierwszego podania fingolimodu [308, 319].

W randomizowanym badaniu FREEDOMS II częstość występowania zdarzeń sercowych w ciągu pierwszych 6 po podaniu fingolimodu była stosunkowo niewielka – bradykardię obserwowano u 1% pacjentów, natomiast blok przedsionkowo-komorowy stopnia 1 u 5% pacjentów. W tym czasie u żadnego z pacjentów nie wystąpił objawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia 2, przy czym został on wykazany u 2–4% pacjentów podczas 24 h monitorowania EKG metodą Holtera (Tabela 43) [117].

W prospektywnych badaniach obserwacyjnych typu RWD – GoCARD i START, zaprojektowanych w celu oceny częstości zdarzeń sercowych u pacjentów z RRMS, którym podano po raz pierwszy fingolimod, również potwierdzono, iż do tego typu zdarzeń dochodzi stosunkowo rzadko. W badaniu GoCARD, zbierającym dane 217 pacjentów z 42 niemieckich ośrodków obserwowano nieznaczny spadek ciśnienia krwi po zastosowaniu fingolimodu – najniższe zaobserwowane w badaniu średnie

ciśnienie skurczowe wynosiło 120,4 (13,9) mmHg, natomiast rozkurczowe 76,37 (10,0) mmHg. Największy spadek tętna obserwowano po 5 h od podania fingolimodu i wynosił on 9,2 uderzeń na minutę. U żadnego z pacjentów nie wystąpił blok przedsionkowo-komorowy stopnia 2 lub 3. Ogólnie zdarzenia sercowe wystąpiły u 14% pacjentów i obejmowały one głównie bradykardię (2%), spadek tętna oraz blok-predsionkowo komorowy stopnia 1. W badaniu START blok przedsionkowo-komorowy stopnia 1 obserwowano u 7% pacjentów, natomiast stopnia 2 u 2% pacjentów. Spowolnienie akcji serca występowało u 1% pacjentów. W badaniu nie obserwowano bloku przedsionkowo-komorowego stopnia 3 (Tabela 44) [319, 320].

Wyniki wszystkich wyżej wymienionych badań wskazują, iż występowanie zdarzeń sercowych podczas pierwszego podania fingolimodu jest w większości ograniczone do rzadko występujących, bezobjawowych oraz przejściowych przypadków [117, 319, 320].

**Tabela 43.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca w badaniu FREEDOMS II [117]

Punkt końcowy	FREEDOMS II [n/N (%)]		
	w ciągu 6 h	w ciągu 24 h <sup>a</sup>	w ciągu 3 mies.
Bradykardia	5/358 (1)	-	-
Objawowa bradykardia	3/358 (1)	-	-
Blok przedsionkowo-komorowy st.1	17/358 (5)	-	-
Blok przedsionkowo-komorowy (Mobitz I)	0/358 (0)	-	-
Blok przedsionkowo-komorowy st.2	0/358 (0)	7/358 (2)	0/358 (0)
Blok przedsionkowo-komorowy st.2 (Mobitz I)	-	13/358 (4)	0/358 (0)

a) 24-godzinne monitorowanie EKG Holtera.

**Tabela 44.**  
Częstość zdarzeń niepożądanych ze strony serca obserwowanych w ciągu pierwszych 6 h od podania FNG w obserwacyjnych badaniach GoCARD oraz START [319, 320]

Punkt końcowy	GoCARD	START
	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia sercowe ogółem	31/217 (14)	bd
Blok przedsionkowo-komorowy st. 3	0/217 (0)	0/3951 (0)
Blok przedsionkowo-komorowy st. 2 (Mobitz I) lub wyższy	0/217 (0)	62/3951 (2)
Blok przedsionkowo-komorowy st. 1	bd	280/3951 (7)
Bradykardia (<45 uderzeń/min)	4/217 (2)	31/3951 (1)
Odstęp QT ≥500 ms	bd	bd
Inne zdarzenia sercowe	9/217 (4)	bd

### Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem występowania zaburzeń czynności wątroby. W badaniach klinicznych dla fingolimodu obserwowano wzrost poziomu enzymów wątrobowych,

w tym aminotransferazy alaninowej (AIAT), aminotransferazy asparaginowej oraz gamma-glutamylotransferazy. W badaniach FREEDOMS, FREEDOMS II oraz TRANSFORMS odsetek pacjentów z podwyższonym poziomem AIAT wynosił 8–8,5%. [107, 117, 134] Podwyższony poziom enzymów wątrobowych odnotowywano zazwyczaj w ciągu pierwszych miesięcy leczenia fingolimodem i jednocześnie była to najczęstsza przyczyna przerwania leczenia w badaniach klinicznych fazy III oraz ich fazach przedłużonych. W fazach przedłużonych badań obserwowano wzrost odsetka pacjentów z podwyższonym poziomem AIAT po zamianie leczenia na fingolimod, natomiast częstość występowania tego zdarzenia u pacjentów kontynuujących leczenie fingolimodem nie uległa zmianie. Monitorowanie poziomu enzymów wątrobowych jest zalecane przez producenta leku co 3 mies. w ciągu pierwszego roku. [308, 321]

### Nowotwory

W trakcie prowadzonych badań klinicznych nad fingolimodem (FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS) obserwowano rzadkie przypadki występowania nowotworów, zwłaszcza nowotworów skóry (rak podstawnkomórkowy, rak kolczystokomórkowy, czerniak). Najczęściej występującym nowotworem był rak podstawnkomórkowy skóry, do rozwoju którego doszło u 0,7–3% pacjentów z grupy leczonej fingolimodem w dawce 0,5 mg [107, 117, 134]. Dane typu RWD wskazują, iż do końca 2015 r. odnotowano łącznie 151 przypadków raka podstawnkomórkowego u pacjentów leczonych fingolimodem [321]. Stąd przed i w trakcie trwania terapii tym lekiem konieczne jest przeprowadzenie szczegółowych oględzin skóry pod kątem występowania guzkowych zmian. [308, 321] W badaniach klinicznych obserwowano również występowanie rzadkich przypadków innych rodzajów nowotworów, w tym raka piersi (0,5%) oraz tarczycy (0,5)% [321]. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy rozwojem powyższych typów nowotworów, w tym raka podstawnkomórkowego a leczeniem fingolimodem nie został określony.

### Zakażenia i infekcje

Stosowanie terapii immunomodulującej fingolimodem jest związane z wysokim ryzykiem występowania zakażeń i infekcji, w tym również ciężkich zakażeń. Częstość obserwowanych w badaniach FREEDOMS i TRANSFORMS ciężkich infekcji wyniosła 0,2–1,6% (m.in. zakażenia wirusem *Herpes*). Ponadto w badaniu FREEDOMS II wystąpił również przypadek zakażenia grzybicznego z rodzaju *Cryptococcus* [107, 117, 134, 321]. Dane rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, iż u pacjentów leczonych fingolimodem może dochodzić również do rozwoju PML [308, 321]. Do 2017 r. łącznie zaobserwowano 17 przypadków PML u pacjentów leczonych fingolimodem po zamianie leczenia z natalizumabu, a do kwietnia 2016 r. 22 przypadki PML związane z leczeniem fingolimodem [288, 321]. Z kolei według danych gromadzonych przez EMA (EudraVigilance) łącznie do lutego 2018 r. zareportowano 109 przypadków PML u pacjentów leczonych fingolimodem [322]. W związku z powyższym rekomenduje się wykonanie obrazowania rezonansem magnetycznym przed oraz w trakcie leczenia fingolimodem [321].

## Obrzęk płamki żółtej

W badaniach klinicznych dla fingolimodu (TRANSFORMS, FREEDOMS II) obserwowano pojedyncze przypadki obrzęku płamki żółtej, występujące zazwyczaj w ciągu pierwszych 4 mies. leczenia [117, 134]. Ryzyko wystąpienia obrzęku jest większe u pacjentów z cukrzycą oraz przebyłym zapaleniem błony śluzowej oka. Zaleca się, aby wszystkich pacjentów leczonych fingolimodem kierować na badania okulistyczne po 3–4 mies. od rozpoczęcia terapii [308, 321].

## Ciąża i karmienie piersią

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL produktu leczniczego Gilneya® pacjentkom leczonym fingolimodem zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji, a w przypadku zajścia w ciążę przerwanie przyjmowania leku. Badania przedkliniczne wskazywały na toksyczny wpływ fingolimodu na rozmnażanie zwierząt, w tym powodujący utratę płodu lub wady narządów [308]. Według klasyfikacji FDA leków stosowanych w ciąży fingolimod należy do kategorii C [323]. Ze względu na przenikanie do mleka, kobiety w trakcie leczenia fingolimodem nie powinny karmić piersią, z powodu ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt. [308]

Ograniczone dane na temat bezpieczeństwa fingolimodu u kobiet w ciąży pochodzą z badań klinicznych faz II–IV wraz z ich fazami przedłużonymi. Do 31 października 2011 r. zarejestrowano 74 ciąży u kobiet leczonych fingolimodem, z czego w trakcie 66 ciąż doszło do ekspozycji płodu na działanie fingolimodu. Spośród 61 ciąż, które zostały rozwiązane, 28 zakończyło się porodem, 9 spontanicznym poronieniem, natomiast 24 przerwaniem ciąży. W większości wypadków ciąży przerywano z powodów osobistych, w 4 przypadkach ciążę przedwcześnie rozwiązano ze wskazań medycznych, które obejmowały tetralogię Fallota, ciążę pozamaciczną, śmierć wewnątrzmaciczną oraz zatrzymanie rozwoju płodu. Spośród 28 narodzonych dzieci, dwoje narodziło się przedwcześnie z poważnymi wadami rozwojowymi – jedno dziecko z jednostronnym wygięciem piszczeli, drugie z beczaszkiem, będącym przyczyną śmierci noworodka po 2 dniach od porodu. Szczegóły wyników ciąży w zależności od czasu ekspozycji płodu na fingolimod przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45). [324]

**Tabela 45.**  
Liczba i wynik ciąży w zależności od czasu ekspozycji płodu na FNG [324]

Liczba i wynik ciąży	Czas ekspozycji płodu na FNG					
	Ogółem	≤4 tyg.	>4 do ≤14 tyg.	>14 do ≤21 tyg.	>21 do 28 tyg.	>28 tyg.
<b>Ciąże ogółem, n</b>						
<b>Liczba ciąż</b>	66	6	23	32	3	2
<b>rozwiązane</b>	61	6	22	29	2	2
<b>Status ciąży</b>						
<b>trwające</b>	4	0	1	2	1	0
<b>nieznany</b>	1	0	0	1	0	0

Liczba i wynik ciąży	Czas ekspozycji płodu na FNG					
	Ogółem	≤4 tyg.	>4 do ≤14 tyg.	>14 do ≤21 tyg.	>21 do 28 tyg.	>28 tyg.
<b>Wynik ciąż rozwiązanych, n/N (%)</b>						
<b>Poród dziecka</b>	28/61 (46)	1/6 (17)	1/22 (5)	22/29 (76)	2/2 (100)	2/2 (100)
<b>Spontaniczne poronienie</b>	9/61 (15)	1/6 (17)	4/22 (18)	4/29 (14)	0/2 (0)	0/2 (0)
<b>Przerwanie ciąży</b>	24/61 (39)	4/6 (67)	17/22 (77)	3/29 (10)	0/2 (0)	0/2 (0)

### 10.3.3. Natalizumab

#### Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy stosowanie natalizumabu wiąże się z podwyższonym ryzykiem występowania PML – zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego, którego skutkiem może być ciężka niepełnosprawność lub nawet zgon. Stąd pacjenci przyjmujący natalizumab powinni podlegać regularnemu monitorowaniu pod kątem występowania PML przez cały okres leczenia [307]. Wśród czynników ryzyka zachorowania na PML wymienia się obecność przeciwciał anti-JCV, długotrwałe leczenie NAT (zwłaszcza dłużej niż 2 lata) oraz wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych [307, 325, 326]. Zgodnie z ChPL u pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem PML, natalizumab powinien być stosowany wyłącznie wówczas, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem wystąpienia PML [307].

W opublikowanej niedawno retrospektywnej analizie zbiorczej Ho 2017 dla 37 249 pacjentów z RRMS leczonych natalizumabem w ramach dużych, obserwacyjnych badań takich jak STRATA, STRATIFY-2, TOP oraz TYGRIS oceniano ryzyko występowania PML w zależności od ww. czynników ryzyka. We wszystkich czterech badaniach PML wystąpiła łącznie u 156 (<1%) pacjentów. Ryzyko wystąpienia PML u pacjentów JCV(+), uprzednio stosujących terapię immunosupresyjną po 6 latach stosowania natalizumabu wynosiło 2,7 na 1000 pacjentów, natomiast u pacjentów niestosujących wcześniej terapii immunosupresyjnej 1,7 na 1000 pacjentów. Ryzyko zachorowania na PML było zdecydowanie niższe w przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV i wynosiło ono 0,07 na 1000 pacjentów (Tabela 46) [325].

Uzupełniające informacje na temat szacowanego ryzyka występowania PML u pacjentów leczonych natalizumabem na podstawie danych zgromadzonych i udostępnionych online przez firmę Biogen (Tysabri® (natalizumab): *PML incidence in patients receiving Tysabri®*) przedstawiono w publikacji Berger 2016. Jak wynika z analizy przeprowadzonej w oparciu o specjalistyczne narzędzia matematyczne i opracowany algorytm, najwyższe szacowane ryzyko zachorowania na PML występuje u pacjentów JCV(+), uprzednio leczonych terapią immunosupresyjną po 24 mies. stosowania natalizumabu i wynosi ono 1:44. Oszacowanie ryzyka zachorowania na PML z uwzględnieniem czynników ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 47) [326].



Według danych zgromadzonych w bazie EMA (EudraVigillance) do lutego 2018 r. odnotowano łącznie 1 067 przypadków PML u pacjentów leczonych natalizumabem [322].

Tabela 46.

Ryzyko występowania PML na 1000 pacjentów leczonych NAT w zależności od statusu obecności przeciwciał JCV i wcześniejszej terapii immunosupresyjnej po 6 latach [325]

Populacja	Wcześniejsza terapia immunosupresyjna	Ryzyko PML na 1000 pacjentów [95% CI]
JCV (-)	TAK	0,07 [0,0; 0,4]
	NIE	
JCV (+)	TAK	2,7 [1,8; 4,0]
	NIE	1,7 [1,4; 2,1]

Tabela 47.

Szacowane ryzyko wystąpienia PML u pacjentów leczonych NAT w zależności od czynników ryzyka

Populacja	Wcześniejsza terapia immunosupresyjna	Ryzyko PML		
		ogółem	do 24 mies.	po 24 mies.
JCV (-)	TAK	1:2733	1:16151	1:1171
	NIE	1:7749	1:45798	1:5022
JCV (+)	TAK	1:68	1:404	1:44
	NIE	1:194	1:1145	1:126

### Zakażenia oportunistyczne

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tysabri® stosowanie natalizumabu wiąże się z podwyższonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, do których należą m. in. inne niż PML infekcje ośrodkowego układu nerwowego, w tym również ciężkie zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, wywołanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca [307]. W długoterminowych programach obserwacyjnych dla pacjentów leczonych natalizumabem, takich jak TYGRIS oraz TOP w okresach obserwacji odpowiednio 5 i 10-letnim zaobserwowano łącznie 23 przypadki ciężkich zakażeń oportunistycznych, obejmujących gruźlicę, aspergilozę, nietypowe zakażenia prątkami, zapalenie płuc (w tym również wywołane grzybami z rodzaju *Candida*), grzybicę układową i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane grzybami z rodzaju *Cryptococcus*, zapalenie mózgu i opon mózgowych wywołane wirusem *Herpes*, zapalenie mózgu wywołane wirusem *Herpes*, zakażenia *Herpes zoster* [327–329].

### Zaburzenia czynności wątroby

Po wprowadzeniu natalizumabu na rynek zgłaszano przypadki ciężkiej hepatotoksyczności, w tym również niewydolności wątroby [307, 327]. Wśród pacjentów uczestniczących w programie TYGRIS w 5-letnim okresie obserwacji wystąpiło 6 przypadków zdarzeń hepatotoksycznych, w tym jeden przypadek śmiertelnej reaktywacji ostrego zapalenia wątroby typu B. [327, 328] W związku

z powyższym pacjenci leczeni natalizumabem powinni być odpowiednio monitorowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych, sugerujących uszkodzenie wątroby [307].

### Reakcje nadwrażliwości

Podawanie natalizumabu może być związane z występowaniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji układowych, pojawiających się zwykle w trakcie infuzji lub w ciągu 1 h po jej zakończeniu. Ryzyko powyższego działania niepożądanego jest większe w trakcie pierwszych infuzji oraz podczas pierwszych infuzji następujących po długim okresie bez leczenia [307]. W badaniu AFFIRM ciężkie reakcje nadwrażliwości na natalizumab obserwowane były <1% pacjentów [330].

### Ciąża i karmienie piersią

Zgodnie z ChPL Tysabri® w przypadku ciąży należy rozważyć przerwanie leczenia natalizumabem. Według klasyfikacji FDA leków stosowanych w ciąży natalizumab należy do kategorii C [331]. Leczenie powinno być wyłącznie kontynuowane po uprzedniej ocenie stosunku korzyści/ryzyka i uwzględnieniu stanu klinicznego pacjentki oraz możliwości nawrotu aktywności choroby po odstawieniu leku. Natalizumab przenika do mleka kobiet, a jego wpływ na noworodka/niemowlę nie został poznany, stąd w trakcie leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią. [307]

Dostępne dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych oraz prospektywnego rejestru ciąż dla produktu leczniczego Tysabri (TPER, *Tysabri Pregnancy Exposure Registry*) nie wskazują, aby ekspozycja płodu na natalizumab miała wpływ na wynik ciąży [307, 332]. Do 24 kwietnia 2011 r. w rejestrze TPER zarejestrowano 376 ciąż, z czego 355 ciąż zakończyło się rozwiązaniem, natomiast status 21 ciąż pozostał nieznany. Spośród 355 rozwiązanych ciąż narodziło się 316 żywych dzieci i 1 martwe, do spontanicznego poronienia doszło w trakcie 32 ciąż, natomiast aborcję przeprowadzono w przypadku 14 ciąż (Tabela 48). Powodem przerwania tylko jednej ciąży była obecność wady rozwojowej u płodu. Zdecydowana większość narodzonych dzieci była wolna od wad rozwojowych, które obserwowano u 29 z 363 dzieci (9%). Najczęstszymi obserwowanymi zaburzeniami były plagiocefalia (n = 4), kręcz szyi (n = 4) oraz zaburzenia przegrody międzykomorowej (n = 3), pozostałe występowały u 1–2 noworodków. Wady rozwojowe uznane za możliwie wywołane czasową ekspozycją na natalizumab przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49).

**Tabela 48.**  
Liczba i wynik ciąży w zależności od liczby miesięcy od ostatniej dawki NAT do poczęcia [332]

Liczba i wynik ciąży	Ogółem	Zaprzestanie leczenia NAT				Kontynuacja NAT	
		Przed poczęciem	I trymestr	II trymestr	III trymestr		
Ciąże ogółem, n							
Liczba ciąż	376	-	-	-	-	-	
Status ciąży	rozwiązane	355 <sup>a</sup>	73	275	10	1	4
	trwające	0	-	-	-	-	-

Liczba i wynik ciąży	Ogółem	Zaprzestanie leczenia NAT				Kontynuacja NAT	
		Przed poczęciem	I trymestr	II trymestr	III trymestr		
nieznany	21	-	-	-	-	-	
<b>Wynik ciąż rozwiązanych, n/N (%)</b>							
Poród dziecka	żywego	316/363 (89)	69/73 (95) <sup>b</sup>	232/275 (84) <sup>b</sup>	10/10 (100)	1/1 (100)	4/4 (100)
	martwego	1/363 (<1)	1/73 (1)	0/275 (0)	0/10 (0)	0/1 (0)	0/4 (0)
Spontaniczne poronienie		32/363 (9)	0/73 (0)	32/275 (12)	0/10 (0)	0/1 (0)	0/4 (0)
Przerwanie ciąży		14/363 (4)	3/73 (4)	11/275 (4)	0/10 (0)	0/1 (0)	0/4 (0)

a) W tym 8 ciąż bliźniaczych, co daje łącznie 363 narodzonych dzieci. Wyniki ciąż rozwiązanych przeliczano w odniesieniu do wszystkich narodzonych dzieci.

b) W tym 7 dzieci obarczonych wadami rozwojowymi (w tym 2 pary bliźniąt).

c) W tym 22 dzieci obarczonych wadami rozwojowymi (w tym para bliźniąt).

**Tabela 49.**

**Wady rozwojowe możliwe związane z ekspozycją na NAT obserwowane u noworodków w TPER [332]**

Rodzaj wady rozwojowej	Wady możliwe związane z czasową ekspozycją na NAT
<b>Duża</b>	brak prawej kości udowej, zaburzenia budowy nosa, dysplazja torbielowata nerek, przodomózgowie jednokomorowe, zespolenie przedsionkowe, chorda ( <i>chordee</i> ) ze spodziectwem, prącie pograżone ( <i>penile concealment</i> ), kolpocefalia, wodogłowie, zanik ciała modzelowatego, wodonercze, polidaktylia, tetralogia Fallota, kręcz szyi, zarośnięcie zastawki trójdziennej, wady przegrody międzykomorowej
<b>Mała</b>	zwiększony odstęp pomiędzy paluchem a drugim palcem stopy ( <i>sandal toe gap</i> ), małe przednie ciemiączko, wrodzona niedoczynność tarczycy, nieregularny skrawek ucha, przepuklina pępkowa, plamy mongolskie, zatoka skórna w okolicy krzyżowej ( <i>sacral dimple</i> ), torbiele podskórne, krótkie wędzidełko

## 11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 12 opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w ramach których dokonano również oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Lemtrada®. Żaden z odnalezionych przeglądów nie był dedykowany wyłącznie ocenie preparatu Lemtrada®, oceniane interwencje obejmowały szereg różnych schematów leczenia.

Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 44).

Tabela 50  
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Fogarty 2016 [261]	Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności różnych DMT w leczeniu pacjentów z RRMS	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z RRMS</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, w których populację stanowiło &gt;90% pacjentów z RRMS, opublikowane w jęz. angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), CENTRAL (przez Cochrane Library), FDA, EMA (do marca 2016), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych, ręczne przeszukanie czasopism: <i>New England Journal of Medicine, Lancet, Lancet Neurology, Neurology, Multiple Sclerosis, European Journal of Neurology, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i></p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• IFNβ1a</li> <li>• IFNβ1b</li> <li>• PegIFNβ1a</li> <li>• GA</li> <li>• NAT</li> <li>• FNG</li> <li>• TFN</li> <li>• DMF</li> <li>• PLC</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 28 / (17 040)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wyniki przeprowadzonej przez autorów metaanalizy wskazują, iż redukcji ARR spowodowanej stosowaniem DMT w porównaniu z PLC towarzyszy niepewność odnośnie zmiany progresji niepełnosprawności. Wielkość redukcji oraz niepewność efektywności terapeutycznej różni się w zależności od rodzaju stosowanego DMT. Wyniki odnośnie stosowania ALEM oraz NAT konsekwentnie wykazują wysoką skuteczność i najwyższą pozycję wśród DMT. Z kolei pozycja IFNβ oraz GA jest najniższą, co spowodowane jest rozbieżnymi definicjami progresji niepełnosprawności w odnalezionych badaniach.</p>	Krytycznie niska
Hamidi 2018 [268]	Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej różnych DMT u pacjentów z MS	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem MS (RRMS, SPMS, CIS)</p> <p><b>Metodyka:</b> Raporty HTA, przeglądy systematyczne, RCT</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (via Ovid), Embase (via Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews, Other Reviews (DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Health Technology Assessments (HTA), Centre for Reviews and Dissemination: DARE, HTA, NHS EED, ISI Web of Science, PubMed (<i>epub ahead of print</i>), Epistemonikos, SweMed+, SBU (<i>Statens beredning for medicinsk utvardering</i>), Google scholar, PROSPERO, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>, <i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>, <i>FinOHTA – Finnish Office for Health Technology Assessment, EUnetHTA POP database</i>. (do listopada 2015), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), kontakt z firmami farmaceutycznymi produkującymi dostępne na rynku norweskim DMT</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• DMF</li> <li>• FNG</li> <li>• GA</li> <li>• IFNβ1a</li> <li>• IFNβ1b</li> <li>• NAT</li> <li>• PLC</li> <li>• PegIFNβ</li> <li>• TFN</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 37 / (24 588)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wyniki przeglądu systematycznego oraz metaanalizy wskazują, iż ALEM jest najbardziej skuteczną oraz najmniej kosztowną terapią w porównaniu z pozostałymi rodzajami DMT. Największą przewagę ALEM nad pozostałymi terapiami obserwowano odnośnie ARR. W przypadku progresji choroby DMF oraz FNG cechowały się wyższą skutecznością w porównaniu z pozostałymi terapiami, natomiast w przypadku przerwania terapii za powodu AE nie można przeprowadzić jednoznacznego wnioskowania ze względu na niską jakość dowodów naukowych, przy czym wydaje się, że terapie FNG oraz IFNβ1a są obciążone są częstszym występowaniem tego typu zdarzeń.</p>	Niska

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
-	-	-	-	-	-
<b>Mendes 2016</b> [265]	Przeгляд systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę stosunku korzyści/ryzyka dla DMT w leczeniu pacjentów z RRMS, opierający się na wykorzystaniu NNTB, NNTH i LHH.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci ≥18 r. ż. z potwierdzoną diagnozą RRMS wg kryteriów McDonalda lub zmodyfikowanych kryteriów McDonalda</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT fazy III, trwające ≥ 2 lata (≥96 tyg.)</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (przez PubMed), CENTRAL (<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych (do maja 2016)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• DMF</li> <li>• GA</li> <li>• IFNβ 1a</li> <li>• FNG</li> <li>• IFNβ 1b</li> <li>• NAT</li> <li>• PegIFNβ1a</li> <li>• PLC</li> <li>• TFN</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 13 / (12 167)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wyniki przeglądu wskazują, iż IFNβ1a sc w porównaniu z PLC ma najlepszy wskaźnik stosunku korzyści/ryzyka spośród wszystkich opcji I linii leczenia RRMS. Z kolei NAT wykazuje lepszy stosunek korzyści/ryzyka niż pozostałe DMT stosowane w II linii leczenia lub w wysoce aktywnej postaci RRMS.</p> <p>Autorzy przeglądu nie sformułowali wniosków odnośnie korzyści stosowania ALEM.</p>	Krytycznie niska
<b>Merkel 2017</b> [263]	Przeгляд systematyczny mający na celu ocenę skuteczności DMT w leczeniu pacjentów z MS i RRMS w różnych stadiach choroby w zależności od czasu rozpoczęcia terapii	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z rozpoznaniem MS i RRMS</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, nRCT, prace poglądowe, przeglądy literatury, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opublikowane w jęz. angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> Ovid Medline (od 1950 do maja 2016) EMBASE (od 1947 do maja 2016) Cochrane Database od Systematic Reviews (od 1998 do maja 2016)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<p>DMT o najsilniejszym potencjale działania (<i>high efficacy</i> DMT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• NAT</li> <li>• FNG</li> <li>• IFNβ oraz</li> <li>• PLC</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 12 / (12 317)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wczesne zastosowanie DMT wpływa na poprawę kontroli rzutów w porównaniu z późnym rozpoczęciem terapii, aczkolwiek powyższy wniosek należy traktować z dużą ostrożnością, ze względu na ograniczoną liczbę dowodów naukowych, pochodzących głównie z faz przedłużonych oraz analiz w podgrupach dla badań RCT.</p> <p>Autorzy opracowania nie sformułowali wniosków odnośnie poszczególnych DMT.</p>	Krytycznie niska

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Siddiqui 2017 [266]	Przegląd systematyczny z metaanaliza przeprowadzony w celu oceny skuteczności kładrybiny względem innych DMT u pacjentów z RRMS oraz w podgrupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci <math>\geq 18</math> r. ż. z RRMS, niezależnie od płci, rasy oraz linii leczenia, stanowiący <math>\geq 80\%</math> populacji badania</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, niezależnie od fazy i statusu zaślepienia, opublikowane w jęz. angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE, Embase, CENTRAL, (do stycznia 2017), abstrakty konferencyjne: AAN, CMSC, AMCP (2013–2016), EAN (2015), ECTRIMS, ACTRIMS, ISPOR, ANA (2013–2015), EFNS (2012, 2014), rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov, EUCTR, FDA, EMA</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• CLB</li> <li>• DAC</li> <li>• DMF</li> <li>• FNG</li> <li>• GA</li> <li>• IFN<math>\beta</math>1a</li> <li>• IFN<math>\beta</math>1a</li> <li>• IFN<math>\beta</math>1b</li> <li>• LAQ</li> <li>• MXN</li> <li>• NAT</li> <li>• OCR</li> <li>• PegIFN<math>\beta</math>1a</li> <li>• RTX</li> <li>• TFN</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 44 / (30 238)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> CLB wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo jak alternatywne DMT stosowane w populacji pacjentów z RRMS oraz w podgrupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby.</p>	Krytycznie niska
Torkildsen 2016 [264]	Przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo zarejestrowanych DMT w leczeniu pacjentów z MS	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z rozpoznaniem MS</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT fazy III, opublikowane w jęz. angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (przez PubMed) (do maja 2015)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• DMF</li> <li>• FNG</li> <li>• GA</li> <li>• IFN<math>\beta</math> 1a</li> <li>• IFN<math>\beta</math> 1b</li> <li>• PegIFN<math>\beta</math>1a</li> <li>• MXN</li> <li>• TFN</li> <li>• NAT</li> <li>• PLC</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 21 / (13 436)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Doustna terapia DMF lub TFN powinna być opcją terapeutyczną preferowaną w I linii leczenia RRMS. W przypadku niepowodzenia I linii leczenia u pacjentów z RRMS należy zastosować terapię NAT, FNG lub ALEM po poprzedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Te ostatnie są również rekomendowane w przypadku pacjentów z RES-RRMS.</p>	Krytycznie niska

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Tramacere 2015 [259]	Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych schematów leczenia immunomodulatorami, immunosupresantami i lekami biologicznymi u pacjentów z RRMS	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci <math>\geq 18</math> r. ż. z potwierdzonym rozpoznaniem RRMS wg kryteriów Posera lub McDonalda, niezależnie od płci, stopnia niepełnosprawności i długości choroby</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT trwające <math>\geq 6</math> mies.</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of CNS Group Trials Register, zawierający badania z GEN-TRAL (2014, Issue 9), MEDLINE (1966 do wrzesień 2014), CINHAL (1981 do wrzesień 2014), LILACS (1982 do wrzesień 2014), ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Portal, raporty FDA, dane uzyskane od autorów włączonych badań</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• IFN<math>\beta</math>1b</li> <li>• IFN<math>\beta</math>1a</li> <li>• GA</li> <li>• NAT</li> <li>• MXN</li> <li>• FNG</li> <li>• TFN</li> <li>• DMF</li> <li>• PegIFN<math>\beta</math>1a</li> <li>• DAC</li> <li>• OCR</li> <li>• LAQ</li> <li>• AZA</li> <li>• Ig</li> <li>• PLC</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 39 / (25 113)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> NAT, ALEM i FNG cechują się lepszą efektywnością w zapobieganiu rzutom choroby w okresie 24 mies. w porównaniu do innych terapii. Ponadto NAT jest bardziej skuteczny niż PLC w zapobieganiu pogorszenia niepełnosprawności w okresie 24 mies., w przypadku pozostałych terapii porównanie w tym zakresie jest niemożliwe ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych. Zawarte w przeglądzie dane dotyczące bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu badanych leków są niepewne i niewystarczające, by ocenić profil ryzyka dla pacjentów.</p>	Wysoka
Tran 2013 [269]	Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej DMT stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej u pacjentów z RRMS.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z rozpoznaniem RRMS</p> <p><b>Metodyka:</b> Raporty HTA, przeglądy systematyczne, metaanalizy, RCT opublikowane w jęz. ang.</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (via Ovid), Embase (via Ovid), PubMed, Cochrane Library, (październik 2013), szara literatura</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• DMF</li> <li>• FNG</li> <li>• GA</li> <li>• IFN<math>\beta</math>1a</li> <li>• IFN<math>\beta</math>1b</li> <li>• NAT</li> <li>• TFN</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 30 / (18 405)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wyniki metaanalizy wskazują, iż stosowanie DMT istotnie statystycznie obniża ARR w porównaniu z brakiem terapii. Redukcja ARR u pacjentów z RRMS leczonych ALEM lub NAT wynosi ok. 70%, leczonych FNG lub DMF ok. 50% oraz ok. 30% u pacjentów leczonych IFN<math>\beta</math>, GA oraz TFN.</p>	Niska



Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Weideman 2017 [267]	Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności DMT w zakresie progresji niepełnosprawności w zależności od wieku	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z rozpoznaniem MS</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT z podwójnym zaślepieniem lub zaślepieniem osób oceniających wyniki, trwające ≥1 rok (48 tyg.)</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (przez Pubmed), clinicaltrials.gov</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• DAC</li> <li>• DMF</li> <li>• FNG</li> <li>• GA</li> <li>• IFNβ</li> <li>• LAQ</li> <li>• MTX</li> <li>• NAT</li> <li>• OCR</li> <li>• PLC</li> <li>• RTX</li> <li>• SIP</li> <li>• TFN</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 38 / 28 635</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Terapie wysokiej aktywności (ALEM, DAC, MTX, NAT, OCR) wykazują przewagę nad terapiami niskiej aktywności (DMF, FNG, GA, IFNβ, TFN) wyłącznie we wczesnych stadiach MS. Skonstruowany w opracowaniu model wskazuje, że korzyści ze stosowania DMT nie są możliwe przewidzenia u przeciętnego pacjenta z MS po 53 r.ż.</p>	Krytycznie niska
Wingerchuck 2014 [262]	Przegląd systematyczny dowodów naukowych odnośnie dostępności, skuteczności oraz bezpieczeństwa DMT stosowanych w leczeniu pacjentów z MS	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci chorujący na MS</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 1 stycznia 1990 do sierpnia 2013)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• IFNβ1a</li> <li>• IFNβ1b</li> <li>• GA</li> <li>• NAT</li> <li>• FNG</li> <li>• TFN</li> <li>• DMF</li> <li>• MXN</li> <li>• OKR</li> <li>• DAC</li> <li>• RTX</li> <li>• LAQ</li> <li>• PLC</li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> bd / (bd)<sup>b</sup></p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Autorzy przeglądu nie sformułowali wniosków dotyczących porównań skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianymi w przeglądzie interwencjami. Niniejszy przegląd powstał przed wprowadzeniem ALEM do obrotu we wskazaniu, jakim jest leczenie RRMS. Autorzy przeglądu na podstawie ówczesnie dostępnych dowodów naukowych (głównie badanie CARE-MS II oraz faz przedłużonych badań w porównaniu z innymi dostępnymi na rynku DMT) sugerują, iż ALEM prawdopodobnie powinien znaleźć zastosowanie jako przełomowa terapia II lub dalszej linii lub jako terapia indukująca u pacjentów z agresywnymi postaciami MS.</p>	Krytycznie niska

Autor	Cel	Metodyka	Oceniene interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Zintzaras 2012 [260]	Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii dedykowanych leczeniu MS	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami MS (w tym również pacjenci wyłącznie z RRMS, SPMS z rzutami i innymi typami MS)</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT opublikowane w języku angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (przez PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (przed styczniem 2011), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEM</li> <li>• NAT</li> <li>• FNG</li> <li>• GA</li> <li>• IFNβ</li> <li>• PLC</li> <li>• Inne terapie<sup>c</sup></li> </ul>	<p><b>Liczba badań / (liczba pacjentów):</b> 109 / (26 828)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, iż niektóre terapie cechują się większą kliniczną skutecznością od innych (np. stosowanie ALEM w porównaniu z innymi DMT wiąże się z większą redukcją rzutów oraz brakiem progresji choroby), aczkolwiek wyniki te powinny być interpretowane z ostrożnością wyn kającą z natury zastosowanych metod obliczeniowych. W celu potwierdzenia sformułowanych wniosków konieczne jest przeprowadzenie dużych badań RCT bezpośrednio porównujących oceniane interwencje.</p>	Krytycznie niska

LHH – prawdopodobieństwo uzyskania pomocy lub doznania działań niepożądanych (*Likelihood to be Helped or Harmed*); NNTB – liczba pacjentów poddana określonej interwencji która wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu (*Number Needed to Treat to Benefit*); NNTH – liczba pacjentów poddana określonej interwencji która wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (*Number Needed to Treat to Harm*)

a) W suplemencie przeglądu systematycznego uwzględniono również inne terapie będące wynikiem analizy w podgrupach

b) W opracowaniu nie podano łącznej liczby badań włączonych do przeglądu, ale łącznie uwzględniono 134 pozycji bibliograficznych.

c) Inne oceniane w przeglądzie terapie obejmowały m.in.: lewamizol, kladrybinę, ustekinumab, immunoglobuliny, albuterol, metotreksat, a także terapie skojarzone IFNβ z metyloprednizolonem/atrowastatyną/NAT i GA z albuterolem/NAT.

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki odnalezionych dowodów naukowych w sposób jednoznaczny wskazują, iż terapia alemtuzumabem jest wysoce skuteczna w porównaniu do obecnie stosowanych opcji terapeutycznych u pacjentów z RRMS i prowadzi do znamiennej poprawy kontroli choroby. Korzyść kliniczną z leczenia alemtuzumabem stwierdzono również u pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, którzy stanowią populację docelową.

### Porównanie bezpośrednie

Ocena względnych efektów terapii pomiędzy alemtuzumabem a wybranymi komparatorami nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak badań porównujących w sposób bezpośredni oceniane opcje. W przypadku alemtuzumabu dostępne były wyniki jednego badania (CARE-MS II) oraz wyniki dla subpopulacji pacjentów „*highly active*”, których populacja była najbardziej zbliżona do populacji docelowej. Warto podkreślić, że badanie CARE-MS-II jest jedynym badaniem klinicznym w całości dedykowanym pacjentom uprzednio leczonym (wcześniejsze leczenie DMT zastosowano u wszystkich pacjentów). W badaniu tym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo alemtuzumabu względem IFN $\beta$ 1a sc. Wyniki pochodzące ze wspomnianego badania wskazują, że terapia alemtuzumabem jest wysoce skuteczna i pozwala na znamienne poprawę kontroli choroby wyrażoną istotną statystycznie redukcją rocznej częstości rzutów, zmniejszeniem odsetka pacjentów z rzutem, w tym również pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji lub podania sterydów, a także zwiększeniem odsetka pacjentów wolnych od rzutów. Ponadto stosowanie alemtuzumabu w porównaniu do IFN $\beta$ 1a sc zwiększa odsetek pacjentów z utrwaloną poprawą przebiegu w okresie 3 i 6 mies., jak również zmniejsza odsetek pacjentów z utrwaloną progresją przebiegu MS w okresie 6 mies. Stosowanie alemtuzumabu prowadzi także do zmniejszenia nasilenia niepełnosprawności, zdefiniowanego jako obniżenie wyniku na skali EDSS oraz wzrost wyniku na skali MSFC. Analiza obrazów rezonansu magnetycznego wskazuje na rzadsze powstawanie nowych lub powiększanie się starych zmian w sekwencji T2-zależnej oraz zmian GD+, jak również mniejszy spadek objętości frakcji mięszu mózgu w grupie leczonej alemtuzumabem. Wyniki analizy klinicznej wskazują również na zmniejszenie aktywności choroby u pacjentów leczonych alemtuzumabem, zarówno w odniesieniu do aktywności klinicznej oraz ocenianej w obrazowaniu MR i łącznie (NEDA). Dostępne dowody naukowe pokazują, że terapia alemtuzumabem ma wpływ także na poprawę jakości życia. Na uwagę zasługuje fakt, że wyniki faz przedłużonych wskazują, że powyższe korzyści z leczenia alemtuzumabem utrzymują się nawet do 6 lat od podania w ostatnim cyklu leczenia. Jednocześnie wyniki zebrane dla subpopulacji „*highly active*” są zasadniczo spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania (opisane powyżej).

Terapia alemtuzumabem jest leczeniem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Mimo, iż w badaniach obserwowano zwiększony odsetek pacjentów, u których raportowano AE, rzadko były

one przyczyną przerwania badania – częstość utraty z badania z powodu AE była istotnie statystycznie niższa w grupie alemtuzumanbu niż w grupie IFN $\beta$ 1a sc. Jednocześnie stosowanie alemtuzumabu nie zwiększa częstości występowania SAE oraz zgonów, może jednak wiązać się z częstszym wstępowaniem infekcji i zakażeń, zaburzeń związanych z tarczycą, reakcjami ogólnymi, m.in. takimi jak gorączka, ból, ból głowy, zawroty głowy oraz reakcjami skórnymi, takimi jak wysypka czy świąd. Przy czym większość obserwowanych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i odpowiadała na leczenie konwencjonalnymi metodami. Wraz z upływem czasu od ostatniego podania odsetek AE u pacjentów maleje.

### **Porównanie pośrednie**

**Przeprowadzone metodą MTC porównanie pośrednie z dostosowaniem jednoznacznie wskazuje, iż terapia alemtuzumabem istotnie statystycznie zmniejsza roczną częstość rzutów, utrwaloną progresję MS w okresie 3 i 6 mies. oraz zwiększa odsetek pacjentów wolnych od rzutów w porównaniu z terapią fingolimodem. Tym samym pozwala na znamienne poprawę kontroli choroby. Alemtuzumab cechuje się zbliżoną skutecznością do natalizumabu, przy czym przewaga alemtuzumabu nad natalizumabem zaznaczała się w zakresie zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od rzutów. Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż terapię alemtuzumabem należy uznać za bardziej korzystną niż terapię fingolimodem i natalizumabem – alemtuzumab istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko utraty pacjentów z badania. Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach niniejszej analizy, w tym analizy w oparciu o wartości parametru SUCRA wskazują na przewagę alemtuzumabu nad fingolimodem i natalizumabem w odniesieniu do wszystkich ocenianych w punktów końcowych.**

### **Efektywność rzeczywista**

Wyniki analizy efektywności rzeczywistej również potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną alemtuzumabu i wskazującą na wyższość alemtuzumanbu nad fingolimodem i IFN $\beta$ 1a sc w odniesieniu do rocznej częstości rzutów oraz prawdopodobieństwa niewystąpienia kolejnego rzutu oraz nad IFN $\beta$ 1a sc w odniesieniu do skumulowanego ryzyka wystąpienia rzutu i skumulowanego ryzyka wystąpienia pierwszego rzutu. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy alemtuzumabem i natalizumabem w żadnym z ocenianych punktów końcowych.

### **Poszerzona analiza bezpieczeństwa**

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazały, że zarówno oceniana interwencja jak i komparatory obarczone są ryzykiem wystąpienia rzadkich i charakterystycznych dla każdego z nich zdarzeń niepożądanych. W przypadku alemtuzumabu komunikaty skierowane do fachowego personelu medycznego opisywały głównie ryzyko wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP), z kolei w przypadku fingolimodu były to: zaburzenia układu sercowo-naczyniowego lub silna immunosupresja, w tym zakażenia oportunistyczne oraz postępująca leukoencefalopatia

wielogniskowa (PML), natomiast w przypadku natalizumabu była to głównie ostra martwica siatkówkowa i postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (PML).

**Wyniki dostępnych dowodów naukowych jednoznacznie wskazują, że alemtuzumab (Lemtrada®) to opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W populacji RRMS zastosowanie alemtuzumabu zamiast fingolimodu pozwalało m.in. na uzyskanie istotnej statystycznie redukcji częstości rzutów oraz zmniejszenie odsetka pacjentów z utrwaloną progresją po 3 i 6 mies. terapii. Alemtuzumab i natalizumab należy uznać za terapie o podobnej skuteczności, przy czym przewaga alemtuzumabu nad natalizumabem zaznaczała się w redukcji odsetka pacjentów wolnego od rzutu MS. Dodatkowo stosowanie alemtuzumabu zamiast fingolimodu i natalizumabu skutkowało znamiennej redukcją ryzyka przerwania badania, bez istotnych różnic pomiędzy opcjami terapeutycznymi w odniesieniu do przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych.**

## 13. OGRANICZENIA

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

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu (CARE-MS II) zostało przeprowadzone w populacji nieco szerszej aniżeli populacja docelowa a najważniejsze rozbieżności dotyczyły liczby i stopnia nasilenia rzutu choroby, tym niemniej dostępne są wyniki dla subpopulacji pacjentów tego badania, której charakterystyka najbardziej zbliżona jest do populacji docelowej. Dodatkowo należy pamiętać, że alemtuzumab jest jedynym lekiem spośród ocenianych w ramach niniejszej analizy klinicznej, dla którego dostępne jest pełne badanie (CARE-MS II) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DMT, czyli populacji wnioskowanej.
2. Wyniki badania CARE-MS II w subpopulacji pacjentów odpowiadającej populacji docelowej były raportowane dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa i w większości przypadków są spójne z wynikami głównego badania, przy czym ewentualne rozbieżności w zakresie wnioskowania raczej należy tłumaczyć niewystarczającą mocą statystyczną do wykazania różnic aniżeli rzeczywistym brakiem efektu.
3. Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję ze wskazanymi komparatorami – fingolimodem i natalizumabem. Dla obu komparatorów nie odnaleziono także badań przeprowadzonych w populacji docelowej – dostępne były jednak prace przeprowadzone w populacji szerszej, tj. zarówno wśród pacjentów nieleczonych lub populacji mieszanej pod względem wcześniejszego leczenia (populacja ogólna RRMS). Wobec czego do oceny względnych efektów terapii pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi wykorzystano porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MTC. Uzyskane w ten sposób wyniki należy interpretować mając na uwadze ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody. Tym niemniej biorąc pod uwagę, iż stanowi ono najlepszy dostępny sposób oceny efektywności klinicznej alemtuzumabu względem terapii opcjonalnych (fingolimodu i natalizumabu) zdecydowano o jego przeprowadzeniu w populacji ogólnej, co zapewnia dostępność odpowiedniej sieci połączeń, opartej o stosunkowo duże liczebnie próby.
4. Przeprowadzona analiza homogenocności wskazała na niejednorodność zakwalifikowanych prac, której najbardziej zaznaczała się w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji (największe rozbieżności dotyczyły wcześniejszego leczenia). W związku z brakiem dostępności lepszych dowodów umożliwiających względną ocenę efektów terapeutycznych pomiędzy alemtuzumabem a komparatorami konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane. Podejście takie zostało przyjęte także w innych raportach HTA i przeglądach systematycznych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leków DMT w stwardnieniu rozsianym. W analogiczny sposób postępowali autorzy innych prac, w tym również autorzy przygotowujący

analizy HTA na potrzeby NICE. Tym samym takie podejście wydaje się być w pełni uzasadnione i stanowi najlepszy sposób wnioskowania i przedstawienia wyników.

5. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych (m.in. odsetek pacjentów wolnych od rzutu w badaniu EVIDENCE), każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.
6. Dla niektórych badań (m.in. CDP-6 dla TENERE, TOWER, TEMSO, CDP-3 dla CARE-MS I i TENERE) wyniki zostały zaczerpnięte z opracowania Huelin 2017 (Evidera, Evidence, Value& Access by PPD) dostarczonego przez Zamawiającego, założono na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, że autorzy mogli mieć dostęp do danych surowych z poszczególnych badań.
7. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

## 14. DYSKUSJA

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
2. 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. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2012/Rozporzadzenie\\_MZ\\_minimalne\\_wymagania\\_03042\\_012\\_pol.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf).
3. [Redacted]
4. [Redacted]
5. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm).
6. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostęp: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (19.2.2018).
7. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:.
8. Decision Support Unit. (2011) A generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. Dostęp: <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/TSD2-General-meta-analysis-corrected-2Sep2016v2.pdf> (12.3.2018).
9. University of Cambridge. DIC: Deviance Information Criteria. Dostęp: <https://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-dic/> (12.3.2018).
10. Rücker G, Schwarzer G. (2015) Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 15:58.
11. University of Cambridge. WinBUGS. Dostęp: <https://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-winbugs/> (12.3.2018).
12. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S. (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 359:1786–1801.
13. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V. (2011) Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *The Lancet. Neurology* 10:338–348.
14. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V. (2012) Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 78:1069–1078.
15. Fox E, Wynn D, Coles AJ, Palmer J, Margolin D. (2016) Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Journal of Neurological Sciences* 363:188–194.
16. Coles AJ, Habek M, Bass A, Brinar V, Vladic A. (2016) Durable efficacy of alemtuzumab over 10 years: long-term follow up of patients with RRMS from the CAMMS223 study - Abstract (P3.053). *Neurology* 86(16):Suppl. P3.053.
17. Coles AJ, Habek M, Bass A, Brinar V, Vladic A. Durable efficacy of alemtuzumab over 10 years: long-term follow up of patients with RRMS from the CAMMS223 study - Poster (P3.053). *68th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting*; 2016; Vancouver, Canada. .
18. Selmaj KW, Habek M, Bass A, Brassat D, Brinar V. (2016) Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS is durable over 10 years: follow up from the CAMMS223 study - Abstract (P679). *Multiple Sclerosis Journal* 22(S3):325–326.
19. Selmaj KW, Habek M, Bass A, Brassat D, Brinar V. (2016) Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS is durable over 10 years: follow-up from the CAMMS223 study - Poster (P679). *Multiple Sclerosis Journal* 22:(S3) 325-326.

20. Selmaj KW, Habek M, Bass A, Brassat D, Brinar V. (2017) Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS is durable over 10 years: follow-up from the CAMMS223 study (P5.338). *Neurology* 88(16):Suppl. P5.338.
21. Wray S. Alemtuzumab reduces risk of SAD and relapse rate at Years 1 & 2 in CAMMS223 - Abstract. *CMSC 2011*; 2011.
22. Wray S. Alemtuzumab reduces risk of SAD and relapse rate at Years 1 & 2 in CAMMS223 - Poster. *CMSC 2011*; 2011; Knoxville, Tennessee, USA. .
23. clinicaltrials.gov. A phase II study comparing low- and high-dose alemtuzumab and high-dose Rebif in patients with early, active relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050778> (10.11.2017).
24. Cohen JA, Coles, AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox E. (2012) Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 380:1819–1828.
25. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox E. (2017) Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up. *Neurology* 89:1107–1116.
26. Arnold D, Brinar V, Cohen J. Effect of Alemtuzumab vs. Rebif® on Brain MRI Measurements: Results of CARE-MS I, a Phase 3 Study (S11.006) - Abstract. *AAN*; 24 kwiecień 2012; 78:.
27. Arnold D, Brinar V, Cohen J. Effect of Alemtuzumab vs. Rebif® on Brain MRI Measurements: Results of CARE-MS I, a Phase 3 Study (S11.006) - Poster. *AAN*; 24 kwiecień 2012; 78:.
28. Arnold DL, Barnett M, Comi G, Giovannoni G, Pelletier D. (2016) Durable reduction in MRI disease activity with alemtuzumab in treatment-naive patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-year follow-up of the CARE-MS I study - Abstract (P683). *Multiple Sclerosis Journal* 22(S3):329.
29. Arnold DL, Barnett M, Comi G, Giovannoni G, Pelletier D. Durable reduction in MRI disease activity with alemtuzumab in treatment-naive patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-year follow-up of the CARE-MS I study - Poster (P683). 2016.
30. Arnold D. Durable Reduction in MRI Disease Activity and Slowing of Brain Volume Loss With Alemtuzumab in Patients With Active RRMS: 7-Year Follow-up of CARE-MS I Patients (TOPAZ Study) -Abstract (P1189). 27 październik 2017; *ECTRIMS Online Library*,P1189.
31. Arnold D. Durable Reduction in MRI Disease Activity and Slowing of Brain Volume Loss With Alemtuzumab in Patients With Active RRMS: 7-Year Follow-up of CARE-MS I Patients (TOPAZ Study) -Poster (P1189). 2017; *ECTRIMS Online Library*,P1189.
32. Coles AJ, Brinar V, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C. (2011) Efficacy and safety results from CARE-MS I: a phase 3 study comparing alemtuzumab and interferon-β-1a - Abstract. *Multiple Sclerosis Journal* 17:S510.
33. Coles AJ, Boyko A, Cohen JA, De Seze J, Fox E. (2016) Alemtuzumab provides durable improvements in clinical outcomes in treatment-naive patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis over 6 years in the absence of continuous treatment (CARE-MS I) (213). *Multiple Sclerosis Journal* 22:(S3) 75-76.
34. Coles A. (2017) Alemtuzumab Durably Improves Clinical Outcomes in Patients With Active RRMS in the Absence of Continuous Treatment: 7-Year Follow-up of CARE-MS-I Patients (TOPAZ Study) - Abstract P1188. *ECTRIMS Online Library*P1188.
35. Coles A. (2017) Alemtuzumab Durably Improves Clinical Outcomes in Patients With Active RRMS in the Absence of Continuous Treatment: 7-Year Follow-up of CARE-MS-I Patients (TOPAZ Study) - Poster P1188. *ECTRIMS Online Library*P1188.
36. Fox E, Arnold D, Brinar V. Relapse outcomes with Alemtuzumab vs. Rebif in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis (CARE-MSI): secondary and tertiary endpoints - Abstract. 2012.
37. Fox E, Arnold D, Brinar V. Relapse outcomes with Alemtuzumab vs. Rebif in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis (CARE-MSI): secondary and tertiary endpoints - Poster. 2012.
38. Giovannoni, G., Arnold D, Cohen J., Coles A, Confavreux C. Disease activity free status on Alemtuzumab vs. IFNbeta-1a (CAREMS 1 Study) - platform presentation. *ENS Meeting*; 2012; Prague, Czech Republic. .
39. Ionete C, Galetta S, Palmer J, Margolin D. Treatment-naive RRMS patients more likely to be disease activity free with alemtuzumab than subcutaneous interferon beta-1a across patient subgroups - Abstract. *2015 CMSC ACTRIMS Cooperative Meeting*; 31/05 2014; Dallas, Texas. .
40. Oreja-Guevara C, Alroughani R, Brassat D. (2016) Durable improvement in clinical outcomes in treatmentnaive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switched from SC IFNB-1a to alemtuzumab (care-MS I extension study 4-year follow-up) -Abstract P1232. *Multiple Sclerosis Journal* 22(S3):648–649.
41. Oreja-Guevara C, Alroughani R, Brassat D. (2016) Durable improvement in clinical outcomes in treatmentnaive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switched from SC IFNB-1a to alemtuzumab (care-MS I extension study 4-year follow-up) - Poster P1232. *ECTRIMS Online Library*P1232.
42. Oreja-Guevara C. (2017) Alemtuzumab Demonstrated Durable Efficacy and Safety in CARE-MS I Patients Switching From SC IFNB-1a: 5-Year Follow-up After Alemtuzumab (TOPAZ Study) - Abstract P1190. *ECTRIMS Online Library*P1190.

43. Oreja-Guevara C. (2017) Alemtuzumab Demonstrated Durable Efficacy and Safety in CARE-MS I Patients Switching From SC IFNB-1a: 5-Year Follow-up After Alemtuzumab (TOPAZ Study) - Poster P1190. *ECTRIMS Online Library* P1190.
44. Rovira A. (2017) Alemtuzumab Decreased MRI Disease Activity and Slowed Brain Volume Loss Over 5 Years After Switching From SC IFNB-1a: Follow-up of CARE-MS I (TOPAZ Study) - Abstract P728. *ECTRIMS Online Library* (P728):.
45. Rovira A. (2017) Alemtuzumab Decreased MRI Disease Activity and Slowed Brain Volume Loss Over 5 Years After Switching From SC IFNB-1a: Follow-up of CARE-MS I (TOPAZ Study) - Poster P728. *ECTRIMS Online Library* (P728):.
46. Selmaj K, Arnold D, Cohen J. Alemtuzumab Improves Patient-Reported Quality of Life in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: CARE-MS I and II Phase 3 Trials -Abstract. 2012.
47. Selmaj K, Arnold D, Cohen J. Alemtuzumab Improves Patient-Reported Quality of Life in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: CARE-MS I and II Phase 3 Trials -Poster. 2012.
48. Wiendl H, Dive D, Dreyer M, LaGanke C, Fernandez O. (2016) Alemtuzumab durably suppresses disease activity over 6 years in treatment-naive patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis in the absence of continuous treatment (CARE-MS I) - Abstract (P682). *Multiple Sclerosis Journal* 22(S3):328.
49. Wiendl H, Dive D, Dreyer M, LaGanke C, Fernandez O. Alemtuzumab durably suppresses disease activity over 6 years in treatment-naive patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis in the absence of continuous treatment (CARE-MS I) - Poster (P682). *32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*; 2016; London, UK. .
50. Wray S, Arnold D, Cohen J. Alemtuzumab Improves Disability on MSFC and Visual Function in CARE-MS I - Abstract. *CMCS-ACTRIMS 2012*; 2012.
51. Wray S, Arnold D, Cohen J. Alemtuzumab Improves Disability on MSFC and Visual Function in CARE-MS I - Prezentacja. *CMCS-ACTRIMS 2012*; 2012.
52. clinicaltrials.gov. Comparison of alemtuzumab and Rebif efficacy in multiple sclerosis, Study One (CARE-MS I). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530348?term=NCT00530348&rank=1> (10.11.2017).
53. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C. (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380:1829–1839.
54. Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, Giovannoni G, CARE-MS I and II Investigators. (2017) Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 23(10):1367–1376.
55. Coles AJ, Cohen JA, Fox E, Giovannoni G, Hartung HP. (2017) Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 89:1117–1126.
56. Giovannoni G, Cohen JA, Coles, AJ, Hartung HP, Havrdova E. (2016) Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 87:1–8.
57. Arnold D, Cohen J, Coles A. Effect of Alemtuzumab vs. Rebif® on Brain MRI Measurements: Results of CARE-MS II - Abstract. 2012.
58. Arnold D, Cohen J, Coles A. Effect of Alemtuzumab vs. Rebif® on Brain MRI Measurements: Results of CARE-MS II - Poster. 2012.
59. Arroyo González R, Margolin DH, Huang X, Wang H, Zhang W, Guo JD, Cella D. (2017) Improvements in quality of life over 6 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with alemtuzumab: results from the CARE-MS II extension study (P5.342) - abstract. *Neurology* 88(16 Suppl):
60. Arroyo González R, Margolin DH, Huang X, Wang H, Zhang W, Guo JD, Cella D. Improvements in quality of life over 6 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with alemtuzumab: results from the CARE-MS II extension study (P5.342) - poster. *69th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN)*; 2017; Boston, MA, USA. .
61. González R, Guo J, Wang H. (2017) Alemtuzumab improves patient-reported quality of life over 6 years in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with highly active disease: Results from the CARE-MS II Extension Study - Abstract (P5.367). *Neurology* 88(16):P5.367.
62. Arroyo Gonzales RA, Guo JD, Wang H, Zhang W, Bury D, Melanson M, Cella D. Alemtuzumab improves patient-reported quality of life over 6 years in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with highly active disease: results from the CARE-MS II extension study (P5.367) - poster. *69th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN)*; 2017; Boston, MA, USA. .
63. Arroyo R, Arnold D, Cohen A. (2013) Alemtuzumab improves quality of life compared to SC IFNB-1a in CARE-MS II. *J Neurol* 260(Suppl 1):S121–S122.
64. Boyko A. (2016) Alemtuzumab improves clinical outcomes over 4 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switched from SC IFNB-1a: CARE-MS II extension study 4-year follow-up - Abstract. *Multiple Sclerosis Journal* 22(S3):326–327.

65. Boyko A. Alemtuzumab improves clinical outcomes over 4 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switched from SC IFNB-1a: CARE-MS II extension study 4-year follow-up - Poster. *32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*; 2016; London, UK. .
66. Callegaro D, Krieger S, Arnold D. Superior Efficacy With Alemtuzumab Compared With Subcutaneous IFNB-1a in Highly Active RRMS Patients Who Relapsed on a Prior Therapy -Abstract. *8th Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (LACTRIMS) Meeting*; 26 listopad 2014; Lima, Peru. .
67. Callegaro D, Krieger S, Arnold D. Superior Efficacy With Alemtuzumab Compared With Subcutaneous IFNB-1a in Highly Active RRMS Patients Who Relapsed on a Prior Therapy - Poster 124.00. *8th Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (LACTRIMS) Meeting*; 26 listopad 2014; Lima, Peru. .
68. Comi G, Berkovich R, Rovira A, Pelletier D, Schippling S. (2016) Durable effect of alemtuzumab on MRI lesion outcomes over 5 years in patients with highly-active relapsing-remitting multiple sclerosis who had an inadequate response to prior therapy (CARE-MS II) - Abstract. *Multiple Sclerosis Journal* 22(S3):283–284.
69. Comi G, Berkovich R, Rovira A, Pelletier D, Schippling S. Durable effect of alemtuzumab on MRI lesion outcomes over 5 years in patients with highly-active relapsing-remitting multiple sclerosis who had an inadequate response to prior therapy (CARE-MS II) - Poster. *32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*; 2016; London, UK. .
70. Confavreux C, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ. (2012) Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients with highly active disease despite therapy. *European Journal of Neurology* 19(Suppl. 1):22–89.
71. Fox E, Alroughani R, Brassat D, Broadley S, Cohen JA. (2016) Efficacy of alemtuzumab is durable over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy in the absence of continuous treatment (CARE-MS II). *Multiple Sclerosis Journal* 22(S3):596.
72. Fox E, Alroughani R, Brassat D, Broadley S, Cohen JA. Efficacy of alemtuzumab is durable over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy in the absence of continuous treatment (CARE-MS II) - Poster. *32nd Congress of European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*; 2016; London, UK. .
73. Freedman MS, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox E. (2012) Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed on prior therapy (CARE-MS II): subgroup analyses by previous DMT use. *Multiple Sclerosis Journal* 18(S4):199–200.
74. Freedman MS, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox E. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed on prior therapy (CARE-MS II): subgroup analyses by previous DMT use - Poster. 2012; *Multiple Sclerosis Journal*,18:199–200.
75. Giovannoni G, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, Confavreux C. (2012) Disability improvement with alemtuzumab vs. interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed on prior therapy (CARE-MS II). *Multiple Sclerosis Journal* 18(S4):419–420.
76. Giovannoni G, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, Confavreux C. Disability improvement with alemtuzumab vs. interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed on prior therapy (CARE-MS II) - Poster. 2012; *Multiple Sclerosis Journal*,18:419–420.
77. Giovannoni G, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, Confavreux C. (2013) Disability improvement with alemtuzumab vs. interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who experienced disease activity while on prior therapy (CARE-MS II) (P07.120). *Neurology* 80(7):Suppl. P07.120.
78. Giovannoni G, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, Confavreux C. Disability improvement with alemtuzumab vs. interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who experienced disease activity while on prior therapy (CARE-MS II) (P07.120) - Poster. *65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN)*; 2013; San Diego, CA, USA. Suppl. P07.120.
79. Hartung HP, Vollmer TL, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ. (2013) Alemtuzumab reduces MS disease activity in active relapsing-remitting multiple sclerosis patients who had disease activity on prior therapy (P07.093). *Neurology* 80(7):Suppl. P07.093.
80. Hartung HP, Vollmer TL, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ. Alemtuzumab reduces MS disease activity in active relapsing-remitting multiple sclerosis patients who had disease activity on prior therapy (P07.093) - Poster. *65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology*; 2013; San Diego, CA, USA. .
81. Henson LJ, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, Fox E. Durable effects of alemtuzumab on relapse rate over time in CARE-MS II (poster DX38). *the 2013 Annual Meeting of the Consortium for Multiple Sclerosis Centers (May 29-June 1)*; 2013; Orlando, Florida. .
82. Krieger S, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, Confavreux C. Alemtuzumab is efficacious in highly-active RRMS patients in CARE-MS II (DX01). *5th Cooperative Meeting of the CMSC-ACTRIMS (May 29-June 1, 2013)*; 2013; Orlando, Florida. .
83. LaGanke C, De Seze J, Freedman MS, Habek M, Hupperts RMM. (2016) Durable suppression of disease activity of alemtuzumab in the absence of continuous treatment over 6 years in patients with active



- relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 22(S3):327–328.
84. LaGanke C, De Seze J, Freedman MS, Habek M, Hupperts RMM. Durable suppression of disease activity of alemtuzumab in the absence of continuous treatment over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy - Poster. 2016.
  85. Pelletier D. (2017) Alemtuzumab Reduced MRI Lesions and Slowed Brain Volume Loss in CARE-MS II Patients Switching From SC IFNB-1a: 5-Year Follow-up After Alemtuzumab (TOPAZ Study) - Abstract. *ECTRIMSP724*.
  86. Pelletier D. (2017) Alemtuzumab Reduced MRI Lesions and Slowed Brain Volume Loss in CARE-MS II Patients Switching From SC IFNB-1a: 5-Year Follow-up After Alemtuzumab (TOPAZ Study) - Poster P724. *ECTRIMSP724*.
  87. Pelletier D. (2017) Patients With Active RRMS Experience Durable Reductions in MRI Disease Activity and Slowing of Brain Volume Loss With Alemtuzumab: 7-Year Follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study) - Abstract P741. *ECTRIMSP741*.
  88. Pelletier D. Patients With Active RRMS Experience Durable Reductions in MRI Disease Activity and Slowing of Brain Volume Loss With Alemtuzumab: 7-Year Follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study) - Poster P741. 2017.
  89. Rovira A, Boster A, Comi G. (2017) Alemtuzumab decreased MRI disease activity through 6 years in patients with highly active RRMS and an inadequate response to prior therapy: CARE-MS II extension study - Abstract. *Neurology* 88(16):S12.006.
  90. Singer B, Krieger S, Berkovich R, Freedman MS, Lycke J. (2016) Patients who had highly active RRMS and an inadequate response to prior therapy demonstrated durable efficacy with alemtuzumab: 5-year follow-up of the CARE-MS II study (P6.164). *Neurology* 86(16):Suppl. P6.164.
  91. Singer B, Krieger S, Berkovich R, Freedman MS, Lycke J. Patients who had highly active RRMS and an inadequate response to prior therapy demonstrated durable efficacy with alemtuzumab: 5-year follow-up of the CARE-MS II study - Poster (P6.164). 2016; *Neurology*,86:Suppl. P6.164.
  92. Singer B, Krieger S, Berkovich R, Freedman MS, Margolin DH. Patients with highly active RRMS despite prior therapy show durable improvement with alemtuzumab over 5 years. 2016 *CMSC Annual Meeting*; 2016; National Harbor, Maryland. .
  93. Singer B, Krieger S, Berkovich R, Freedman MS, Margolin DH. Patients with highly active RRMS despite prior therapy show durable improvement with alemtuzumab over 5 years - Poster. 2016 *CMSC Annual Meeting*; 2016; National Harbor, Maryland. .
  94. Singer B. Durable Improvements in Clinical Outcomes With Alemtuzumab in Patients With Active RRMS in the Absence of Continuous Treatment: 7-Year Follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study) - Abstract P736. 2017; *ECTRIMS*,P736.
  95. Singer B. (2017) Durable Improvements in Clinical Outcomes With Alemtuzumab in Patients With Active RRMS in the Absence of Continuous Treatment: 7-Year Follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study) - Poster P736. *ECTRIMSP736*.
  96. Traboulsee A, Barnett M, Comi G. (2016) Alemtuzumab Suppresses MRI disease activity over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy (CARE-MS II) - Abstract P1221. *Multiple Sclerosis Journal* 22(S3):641–642.
  97. Traboulsee A, Barnett M, Comi G. Alemtuzumab Suppresses MRI disease activity over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy (CARE-MS II) - Poster P1221. 2016; *Multiple Sclerosis Journal*,22:641–642.
  98. Twyman C, Montalban X, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ. (2013) Relapse outcomes with alemtuzumab vs IFNB-1a in active relapsing-remitting multiple sclerosis patients who experienced disease activity while on prior therapy (CARE-MS II) (P07.098). *Neurology* 80(7):Suppl. P07.098.
  99. Twyman C, Montalban X, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ. Relapse outcomes with alemtuzumab vs IFNB-1a in active relapsing-remitting multiple sclerosis patients who experienced disease activity while on prior therapy (CARE-MS II) (P07.098) - Poster. 2013; 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *Neurology*,80:Suppl. P07.098.
  100. Wijmeersch B. Alemtuzumab Efficacy and Safety Were Durable Over 5 Years After Switching From SC IFNB-1a: Follow-up of Patients From CARE-MS II (TOPAZ Study) - Abstract P1194. 2017; *ECTRIMS*,P1194.
  101. Wijmeersch B. (2017) Alemtuzumab Efficacy and Safety Were Durable Over 5 Years After Switching From SC IFNB-1a: Follow-up of Patients From CARE-MS II (TOPAZ Study) - Poster P1194. *ECTRIMSP1194*.
  102. clinicaltrials.gov. Comparison of alemtuzumab and Rebif efficacy in multiple sclerosis, Study Two (CARE-MS II). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548405?term=care+ms+II&draw=1&rank=2> (10.11.2017).
  103. Boster A, Traboulsee A, Bass A, Berkovich R, Comi G, Fernández Ó. (2018) Efficacy of alemtuzumab retreatment in patients who experienced disease activity after the initial two courses: results from the CARE-MS II extension. *Multiple Sclerosis Journal* 24(S1):26.

104. Boster A, Traboulsee A, Bass A, Berkovich R. Efficacy of alemtuzumab retreatment in patients who experienced disease activity after the initial two courses: results from the CARE-MS II extension. *ACTRIMS*; 2018; San Diego, CA, USA. P035.
105. Barnett M, Pelletier D, Traboulsee A, Comi G, De Seze J, Rovira A, Schippling S, Margolin DH, Daizadeh N, Nakamura K, Arnold D. (2018) Durable suppression of MRI disease activity and reduction in brain volume loss with alemtuzumab in patients with active RRMS: 7-year follow-up of CARE-MS II patients (TOPAZ study). *Multiple Sclerosis Journal* 24(3):400.
106. Kim H, Singer B, Alroughani R, Broadley S, Hartung H., Havrdova E, Oreja-Guevara C. (2018) Durable clinical outcomes with alemtuzumab in patients with active RRMS in the absence of continuous treatment: 7-year follow-up of CARE-MS II patients (TOPAZ study). *Multiple Sclerosis Journal* 24(3):400.
107. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 362(5):387–401.
108. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L. (2012) Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *The Lancet* 11:420–428.
109. Jeffery DR, Verdun di Cantogno E, Ritter S, Piani Meier D, Radue EW. (2016) The relationship between the rate of brain volume loss during first 24 months and disability progression over 24 and 48 months in relapsing MS. *Journal of Neurology* 263:299–305.
110. Calabresi P, Zhang-Auberson L, Burtin P, Francis G. Oral Fingolimod (FTY720) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): 2-Year Efficacy Results of the Phase III FREEDOMS I Trial - abstract T-70. *135th Annual Meeting: American Neurological Association 2010*; 2010.
111. Chin P, Rosenstiel P von, Haering D, Francis G, Kappos L. Fingolimod leads to early clinical and MRI benefits in relapsing remitting multiple sclerosis (poster P350). *22nd Meeting of the European Neurological Society (ENS) (June 9-12, 2012)*; 2012; Prague, Czech Republic. .
112. Francis G, Calabresi P, O'Connor P. (2011) Fingolimod improves expanded disability status scale-based outcomes in patients with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care* 39–40.
113. Havardova E, Devonshire V, O'Connor P. (2011) Fingolimod reduces annualised relapse rates and the risk of 3-month confirmed disability progression versus placebo: subgroup analysis from the 2-year FREEDOMS study in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*.
114. Kremenchutzky M, O'Connor P, Hohlfeld R. Effect of Fingolimod on Relapse Rate by Prior Treatment Status and Reason for Discontinuation: FREEDOMS Subgroup Analyses - abstract T1707. *136th Annual Meeting of the American Neurological Association*; 2011; San Diego, CA. .
115. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289978> (13.11.2017).
116. Novartis Pharmaceuticals. (2010) Raport firmy Novartis: A 24-month, Double-blind, Randomized, Multicenter, active-controlled, Parallel-group Study Comparing Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) 1.25 mg and 0.5 mg Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrWeb/displaypdf.nov?trialresultid=3147> (23.1.2018).
117. Calabresi PA, Radue EW, Goodin DS, Jeffery DR, Rammohan KW. (2014) 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* 13:545–556.
118. Agius M, Jeffery DR, Meng X, Hashmonay R, DiBernardo A. Fingolimod efficacy and safety vs placebo: phase 3 FREEDOMS II study. *5th Cooperative Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers and Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; 2013; Orlando, Florida. .
119. Calabresi P., Radue E, Goodin D. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS): results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (FREEDOMS II Study) -Poster E-002. *AAN*; 2012.
120. Calabresi P, Goodin D, Kappos L. (2012) Efficacy and safety of fingolimod versus placebo: primary outcomes from the phase 3 FREEDOMS II study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18:205–206.
121. Calabresi PA, Radue EW, Goodin DS, Jeffery DR, Rammohan KW. (2012) Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (FREEDOMS II study). *Neurology* 79:e90–e91.
122. Goodin D, Jeffery D, Kappos L. Fingolimod Reduces Annualized Relapse Rate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: FREEDOMS II Study Subgroup Analysis - Abstract (P07.102). 21 marzec 2013; San Diego, CA, USA. *65th AAN Annual Meeting 2013*,.
123. Goodin DS, Jeffery DR, Kappos L, Lublin F, Radue EW. Fingolimod Reduces Annualized Relapse Rate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: FREEDOMS II Study Subgroup Analysis - Poster (P07.102). *65th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting*; 2013; San Diego, CA, USA. .

124. Vollmer T, Goodin D, Jeffery D. (2012) Effect of fingolimod on severe relapses, healthcare utilisation and relapse recovery in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 FREEDOMS II study. *Multiple Sclerosis Journal* 18(P932):438–439.
125. clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of fingolimod (FTY720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00355134> (13.11.2017).
126. Novartis Pharmaceuticals. (2012) Raport firmy Novartis: A 24-month Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 1.25 mg Fingolimod (FTY720) Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=6744> (23.1.2018).
127. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T. (2012) A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18(9):1269–1277.
128. Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T. (2014) Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months: results of a phase 2 observational extension. *Neurology* 14:21.
129. Saida T, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T. (2017) Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *Neurology* 17:17.
130. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tsumiyama I, Zhang-Auberson L, Kira JI. (2011) Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Multiple Sclerosis Journal* 17:S418–S419.
131. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tsumiyama I, Zhang-Auberson L, Kira J. Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *5th Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; 2011; Amsterdam, Netherlands. .
132. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of FTY720 in patients with relapsing multiple sclerosis (MS). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00537082> (13.11.2017).
133. Novartis Pharmaceuticals. (2011) Raport firmy Novartis: A 6-month, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Comparing Efficacy and Safety of FTY720 0.5 mg and 1.25 mg Administered Orally Once Daily in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=3963> (23.1.2018).
134. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 362(5):402–415.
135. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri BO. (2013) Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *Journal of Neurology* 260:2023–2032.
136. Cohen J, Pelletier J, Kappos L. (2009) Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced relapse rate compared with intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical results from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis* 15:S13.
137. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Jin J, Francis G, Cohen J. (2012) Fingolimod treatment increases the proportion of patients who are free from disease activity in multiple sclerosis compared to IFN-B1A: Results from a phase 3, active-controlled study (TRANSFORMS). *Neurology* 78(1):.
138. Khatri B., Pelletier J, Kappos L. (2011) Effect of Fingolimod on Relapse Rate by Prior Treatment Status and Reason for Discontinuation: TRANSFORMS Subgroup Analyses. *Annals of Neurology* 70(15):S68.
139. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Eckert B, Cohen J. (2010) (S74) Transforms: oral fingolimod (FTY720) versus interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical efficacy results. *International Journal of MS care* 43.
140. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase (TRANSFORMS). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00340834> (13.11.2017).
141. Novartis Pharmaceuticals. (2012) Raport firmy Novartis: A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β-1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase. Sub study: An exploratory sub study to determine the seminal concentration of FTY720 and FTY720-P in multiple sclerosis patients on chronic treatment with FTY720. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=6685> (23.1.2018).
142. Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP. (2017) 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). *Journal of Neurology* 264:2436–2449.
143. ClinicalTrials.gov. (2017) Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms (Cognition). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01333501> (11.1.2018).

144. Novartis Pharmaceuticals. (2016) Raport firmy Novartis: A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multi-center, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta-1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=15227> (23.1.2018).
145. Polman CH, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 354:899–910.
146. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D. (2009) Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *The Lancet. Neurology* 8:254–260.
147. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ. (2007) MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 68:1390–1401.
148. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, O'Connor P, Polman CH. (2011) Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 17(8):970–979.
149. Balcer L, Zhang A, Hyde R. (2011) Evaluation of a multiple sclerosis disease progression composite in AFFIRM patients. *ENS*.
150. Balcer L, Zhang A, Pace A, Hyde R. (2011) Evaluation of a multiple sclerosis (MS) disease progression composite (Expanded Disability Status Scale [EDSS], MS functional composite [MSFC], and low-contrast letter acuity [LDA]). *European Journal of Neurology* 18(Suppl. 2):260.
151. Havrdova E, Bates D, Galetta S, Giovannoni G, Hutchinson M. (2013) Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristics in AFFIRM. *Multiple Sclerosis Journal* 19(S1):209–210.
152. Rudick R, Fisher E, Goodman A. DX03 No Evident Disease Activity (NEDA): Associations with Brain Atrophy and Functional Outcomes in Patients from the AFFIRM Study. - presentation. *Cooperative Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers and Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; 30 maj 2014; Dallas, Texas. .
153. Saida T, Kira J, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y. (2017) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 11:25–31.
154. Saida T, Kira J, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N. (2017) 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. *Neurology and Therapy* 6:153–159.
155. Saida T, Kira J, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N. (2017) Safety and efficacy of natalizumab in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: open-label extension study of a phase 2 trial. *Neurology and Therapy* 6:39–55.
156. clinicaltrials.gov. Natalizumab (BG00002, Tysabri) study in Japanese participants with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (Tysabri Japan). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440101> (10.11.2017).
157. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GPA, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R, Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group, University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2006) A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 66(6):894–900.
158. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay J-L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L, TOWER Trial Group. (2014) Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(3):247–256.
159. Miller AE, Macdonell R, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Mäurer M, Olsson TP, Wolinsky JS, Bozzi S, Dive-Pouletty C, O'Connor PW. (2014) Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study. *J. Neurol.* 261(9):1781–1788.
160. Kappos L, Comi G, Confavreux C. (2012) The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: results from TOWER, a phase III, placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis Journal* 18(S4):50–51.
161. Miller A, Kappos L, Comi G. Teriflunomide Efficacy and Safety in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Results from TOWER, a Second, Pivotal, Phase 3 Placebo-Controlled Study. -abstract S01.004. *American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting*; 2013; San Diego, CA, USA. 80:S01.004.
162. O'Connor P, Lublin F, Wolinsky J. Teriflunomide Reduces Relapse-Related Sequelae, Hospitalizations and Corticosteroid Use: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 TOWER Study - poster P07.109. *65th AAN Annual Meeting 2013*; 2013; San Diego, CA, USA. .
163. ClinicalTrials.gov. (2016) An Efficacy Study of Teriflunomide in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (TOWER). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751881>.

164. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS, TEMSO Trial Group. (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 365(14):1293–1303.
165. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, D'Castro L, Comi G, Freedman MS, Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. (2012) Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 18(11):1625–1632.
166. O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bêgo-Le-Bagousse G, Kappos L. (2013) Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. *J. Neurol.* 260(10):2472–2480.
167. Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, Datta S, O'Connor P, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS, Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial Group. (2013) Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult. Scler.* 19(10):1310–1319.
168. Chan A, De Seze J, Truffinet P, Thangavelu K, Rufi K, Comabella M. Efficacy of teriflunomide treatment in achieving no evidence of disease activity over a period of 6 months to 2 years in the TEMSO study - Abstract. *31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2015; Barcelona, Spain.*
169. Chan A, De Seze J, Truffinet P, Thangavelu K, Rufi K, Comabella M. Efficacy of teriflunomide treatment in achieving no evidence of disease activity over a period of 6 months to 2 years in the TEMSO study - Poster. *31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2015; Barcelona, Spain.*
170. Freedman M, O'Connor P, Wolinsky J. Teriflunomide increases the proportion of patients free from disease activity in the TEMSO phase III study. *AAN.* 2012; 2012.
171. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C. (2010) A placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: Clinical efficacy and safety outcomes. *Multiple Sclerosis* 16(10):S23.
172. Miller A, Lublin F, O'Connor P. (2012) Effect of teriflunomide on relapses with sequelae and relapse leading to hospitalization in a population with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from the TEMSO study. *Neurology* 78(1):.
173. ClinicalTrials.gov. (2013) Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Accumulation of Disability in Patients With Multiple Sclerosis (TEMSO). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00134563> (1.11.2018).
174. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, 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, i in. (2014) Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult. Scler.* 20(6):705–716.
175. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi L, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson T, Jodl S, Bauer D, Truffinet P, Miller A, Wolinsky J, S. Freedman M, O'Connor P. (2012) A Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Rater-Blinded Study Comparing The Effectiveness And Safety Of Teriflunomide And Subcutaneous Interferon Beta-1a In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis* 18:S9–S10.
176. ClinicalTrials.gov. (2016) A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (TENERE). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883337> (1.11.2018).
177. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT, DEFINE Study Investigators. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 367(12):1098–1107.
178. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Yang M, Zhang R, Stephan M, Sheikh SI, Dawson KT. (2014) Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. *J. Neurol.* 261(9):1794–1802.
179. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, O'Gorman J, Stephan M, Dawson KT. (2013) Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J. Neurol.* 260(9):2297–2305.
180. Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Phillips JT, Okwukenye M, Marantz JL. (2017) Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur. J. Neurol.* 24(5):726–733.
181. Bar-Or A, Gold R, Kappos L. Effect of BG-12 in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the DEFINE study. *AAN; 2012; 78:Poster: P01-130.*
182. Giovannoni G, Gold R, Kappos L. (2012) BG-12 increases the proportion of patients free of clinical and radiologic disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the DEFINE study. *Neurology* 78(1):.

183. Giovannoni G, Gold R, Kappos L. BG-12 increases the proportion of patients free of clinical and radiologic disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the DEFINE study - Poster PD5.005. *64th Annual Meeting of the American Academy of Neurology*; 2012; New Orleans, LA, USA. .
184. Giovannoni G, Gold R, Kappos L. (2012) Analysis of clinical and radiological disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with BG-12: findings from the DEFINE study. *Neurology* 259(Suppl 1):S106.
185. Gold R, Kappos L, Bar-Or A. (2011) Clinical efficacy of BG-12, an oral therapy, in relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from the phase 3 DEFINE trial. *Multiple Sclerosis* 17(10):S34.
186. ClinicalTrials.gov. (2015) Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DEFINE). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00420212>.
187. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 367(12):1087–1097.
188. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M. (2013) Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *Journal of Neurology* 260(9):2297–2305.
189. Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Wheeler-Kingshott CAM, Tozer DJ, MacManus DG, Yousry TA, Goodsell M, Yang M, Zhang R, Vigiotta V, Dawson KT, i in. (2015) Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* 84(11):1145–1152.
190. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M. (2012) Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): data from the phase 3 CONFIRM study (S01.003). *Neurology* 78(1):Suppl. S01.003.
191. Havrdova E, Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, Kita M. (2012) Clinical and neuroimaging outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis), a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase-3 study. *European Journal of Neurology* 19 (Suppl.1):22–89.
192. Havrdova E, Fox E, Miller D, Phillips JT, Kita M. (2012) Clinical outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Journal of Neurology* 259(Suppl 1):S36.
193. Hutchinson M, Fox R, Miller D. (2012) Effect of BG-12 in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis). *European Journal of Neurology* 19(1):355.
194. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety study of oral BG00012 with active reference in relapsing remitting multiple sclerosis (CONFIRM). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451451> (13.11.2017).
195. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H. (1987) A pilot trial of COP-1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 317:408–414.
196. Johnson KP, Brooks R, Cohen JA. (1995) 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* 45:1268–1276.
197. Comi G, Filippi M, Wolinsky J, European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. (2001) 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. *Annals of Neurology* 49:290–297.
198. Wolinsky J, Comi G, Filippi M, Ladkani D, Kadosh S. (2002) Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproductive and sustained. *Neurology* 59:1284–1286.
199. Cohen JA, Belova A, Selmaj KW, Wolf C, Sormani M. (2015) Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 72(12):1433–1441.
200. Cohen J. (2014) FC1.2: Generic glatiramer acetate is equivalent to copaxone on efficacy and safety: results of the randomized double-blind GATE trial in multiple sclerosis.
201. Cohen J. Generic glatiramer acetate is equivalent to copaxone on efficacy and safety: results of the randomized double-blind GATE trial in multiple sclerosis. *Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting2014*; 2014; Boston, MA, USA. .
202. Clinicaltrials.gov. Raport z clinicaltrialsregister.eu: Efficacy and safety of GTR in comparison to Copaxone (GATE). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489254> (13.11.2017).
203. Clinicaltrialsregister.eu. Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000888-27> (13.11.2017).
204. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj KW, Zivadinov R. (2013) Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 73:705–713.

205. Davis MD, Ashtamker N, Steinerman JR, Knappertz V. (2017) Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 4(2):e327.
206. Rieckmann P, Boyko A, Selmaj. (2013) Reduction of RRMS Disease Activity with a Three Times Weekly Regimen of Glatiramer Acetate 40 mg Injection: A Post Hoc Analysis from the GALA Study (P07.090). *Neurology* 80(7):.
207. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR. (2008) Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *The Lancet. Neurology* 7:903–914.
208. Clinicaltrials.gov. The Rebif vs glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis pharmacogenetics trial (REGARD-PGx). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01034579> (13.11.2017).
209. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA. (2013) Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 73:327–340.
210. Lindsey J, Scott T, Lynch S, Cofield S, Nelson F, Conwit R, Gustafson T, Cutter G, Wolinsky J, Lublin F, the CombiRx Investigators Group. (2012) The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Mult Scler Relat Disord* 1(2):81–86.
211. Clinicaltrials.gov. Combination therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS)CombiRx. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00211887> (13.11.2017).
212. O'Connor P, Filippi M, Arnason B. (2009) 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 8(10):889–897.
213. Bayer HealthCare. (2011) Raport firmy Bayer HealthCare: International, Randomized, Multicenter, Phase IIIb Study in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Comparing Over a Treatment Period of at Least 104 Weeks: 1. Double-Blinded Safety, Tolerability, and Efficacy of Betaseron/ Betaferon 250 µg (8 MIU) and Betaseron/-Betaferon 500 µg (16 MIU), Both Given Subcutaneously Every Other Day, and 2. Rater-Blinded Safety, Tolerability, and Efficacy of Betaseron/-Betaferon s.c. Every Other Day With Copaxone 20 mg s.c. Once Daily. Dostęp: [http://trialfinder.pharma.bayer.com/omr/online/91162\\_Study\\_Synopsis\\_CTP.pdf](http://trialfinder.pharma.bayer.com/omr/online/91162_Study_Synopsis_CTP.pdf) (23.1.2018).
214. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A. (2012) Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18(4):418–424.
215. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj KW, Zipp F, Havrdova E. (2014) A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 261(4):773–783.
216. Vollmer TL, Soelberg-Sorensen P, Arnold DL. (2011) A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 17:S507–S524.
217. Clinicaltrialsregister.eu. Protocol No.: MS-LAQ-302. A multinational, multicenter, open-label, single-assignment extension of the MS-LAQ-302 (BRAVO) study, to evaluate the long-term safety, tolerability and effect on disease course of daily oral laquinimod 0.6 mg in subjects with relapsing multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2007-005450-23/1/17492> (13.11.2017).
218. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR. (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 39:285–294.
219. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM. (1997) Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 49:358–363.
220. Simon JH, Jacobs LD, Champion M, Wende K, Simonian N. (1998) Magnetic resonance studies of intramuscular interferon β-1a for relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 43(1):79–87.
221. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A. (2011) Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 378:1779–1787.
222. ClinicalTrials.gov. (2017) A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676715> (15.1.2017).
223. Roche. (2012) Raport firmy Roche do badania Ocrelizumab Phase II: Clinical Study Report - Phase II, multicenter, randomized, parallel group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with RRMS. Report No.1034917. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006338-32/results> (23.1.2018).
224. Panitch H, Goodin DS, Francis G. (2002) Randomized, comparative study of interferon β-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 59:1496–1506.
225. Coyle PK, Reder AT, Freedman MS, Fang J, Dangond F. (2017) Early MRI results and odds of attaining «no evidence of disease activity» status in MS patients treated with interferon β-1a in the EVIDENCE study. *Journal of Neurological Sciences* 379:151–156.

226. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK. (2005) Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: Final comparative results of the EVIDENCE trial. *Journal of Neurological Sciences* 239:67–74.
227. Schwid SR, Panitch HS. (2007) Full results of the evidence of interferon dose-response - European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon  $\beta$ -1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics* 29(9):2031–2048.
228. Coyle P, Freedman M, Dangond F, Fang J, Reder A. (2016) Predictive value of early MRI measures for long-term disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving IFN  $\beta$ -1A SC tiw or IFN  $\beta$ -1A IM QW: Post hoc analyses of the evidence study. *Neurology* 86(16):Suppl p6.189.
229. Coyle P, Fang J, Hasan A. No Evidence of Disease Activity in Patients with Relapsing MS Treated with Interferon Beta1a SC tiw Versus Interferon Beta1a IM qw in the EVIDENCE Study (P7.220). *67th AAN Annual Meeting 2015*; 2015; Washington, DC, USA. 84:Supplement P7.220.
230. Coyle P, Fang J, Hassan A, Cha C. (2014) No evident disease activity in relapsing MS patients treated with interferon  $\beta$ -1a SC vs. interferon  $\beta$ -1a IM: subgroup analyses of the EVIDENCE study. *Multiple Sclerosis Journal* 20((SI)):114.
231. Coyle P, Fang J, Hassan A, Cha C. (2014) No evident disease activity at 24 weeks in patients with relapsing MS treated with interferon  $\beta$ -1a SC vs. interferon  $\beta$ -1a IM in the EVIDENCE study. *Multiple Sclerosis Journal* 20((SI)):113.
232. Fang J, Coyle P, Hassan A. No Evidence of Disease Activity in Patients with Relapsing MS Treated with Interferon Beta1a SC tiw versus Interferon Beta1a IM qw: Subgroup Analyses of the EVIDENCE Study (P7.271). *67th AAN Annual Meeting 2015*; 2015; Washington, DC, USA. 84:Suppl P7.271.
233. Reder A, Freedman M, Fang J, Dangond F, Coyle P. (2016) MRI frequency and no evidence of disease activity status among patients with RRMS receiving IFN  $\beta$ -1A SC tiw or IFN  $\beta$ -1A IM QW: Post hoc analyses of evidence. *Neurology* 86(16):Supplement P6.190.
234. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M, Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) 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* 359(9316):1453–1460.
235. Barbero P, Bergui M, Versino E, Ricci A, Zhong JJ, Ferrero B, Clerico M, Pipieri A, Verdun E, Giordano L, Durelli L, INCOMIN Trial Study Group. (2006) 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. *Mult. Scler.* 12(1):72–76.
236. Stępień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dąbrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. (2013) 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* 20(4):213–222.
237. Ebers G. (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352:1498–1504.
238. Li D, Paty DW. (1999) Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- $\beta$ 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 46:197–206.
239. Cascione M, Gaines C, Fang J, Dangond F, Miller A. Early and Consistent Reduction in Relapses among Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Subcutaneous Interferon Beta1a: A Post-Hoc Analysis of PRISMS Data - poster P3.182. *66th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting*; 2014; Philadelphia, PA, USA. 82:P3.182.
240. Cascione M, Dangond F, Fang J, Miller A, Ross A. 1-Year Efficacy and Tolerability Results for IFN Beta1a SC tiw Treatment and Predictive Value of 6-Month MRI: Exploratory Analysis of PRISMS Data in Patients with RRMS - poster P7.242. *67th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting*; 2015; Washington, DC, USA. 84:P7.242.
241. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. (2006) Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 113:283–287.
242. Duquette A. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 43(4):655–661.
243. Paty D. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43:662–667.
244. Sibley W. (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* 45(7):1277–1285.
245. Calabresi P, Kieseier B, Arnold D. (2014) Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 13(7):657–665.



246. Arnold D, Calabresi P, Kieseier B. (2014) 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* 14:240.
247. Newsome SD, Kieseier BC, Liu S, You X, Kinter E, Hung S, Sperling B. (2017) Peginterferon beta-1a reduces disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Ther Adv Neurol Disord* 10(1):41–50.
248. Calabresi P. Peginterferon beta-1a provides improvements in clinical and radiological disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: Year 1 findings from the phase 3 ADVANCE study -abstract. *29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*; 2013; Copenhagen, Denmark. .
249. Calabresi P. Peginterferon beta-1a provides improvements in clinical and radiological disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: Year 1 findings from the phase 3 ADVANCE study -ePoster 33994. *29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*; 2013; Copenhagen, Denmark. .
250. Kieseier B, Scott T, Newsome S. Peginterferon Beta-1a May Improve Recovery Following Relapses: Data from the Pivotal Phase 3 ADVANCE Study in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *66th AAN Annual Meeting*; 2014; Philadelphia, PA, USA. 82:17–1.002.
251. Kieseier B. Effect of peginterferon beta-1a on disability progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Year 1 data from the pivotal phase 3 ADVANCE study - Abstract. *29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*; 2 październik 2013; Copenhagen, Denmark. .
252. Kieseier B. Effect of peginterferon beta-1a on disability progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Year 1 data from the pivotal phase 3 ADVANCE study - ePoster 34020. *29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*; 2 październik 2013; Copenhagen, Denmark. .
253. Newsome S, Kieseier B, Shang S, Liu S, Hung S, Sperling B. Peginterferon Beta1a is Effective as Early as Twelve Weeks Following Treatment Initiation in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - S4.001. *67th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting*; 18 kwiecień 2015; Washington, DC, USA. 84(14 suppl):S4.001.
254. Newsome S, Balcer L, Boyko A. Efficacy and safety of peginterferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year data from the ADVANCE study - DX57. *2014 CMSC Annual Meeting*; 2014; Dallas, TX, USA. .
255. Clinicaltrials.gov. (2014) Efficacy and Safety Study of Peginterferon Beta-1a in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (ADVANCE). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906399> (15.1.2017).
256. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N. (2017) Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet. Neurology* 16(4):271–281.
257. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N. (2017) Porównanie skuteczności alemtuzumabu z natalizumabem, fingolimodem i interferonem beta w leczeniu chorych na remitująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego - badanie kohortowe. *Lancet Neurol* 16:271–281.
258. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N. Comparison of 5-year treatment outcomes between alemtuzumab versus natalizumab, fingolimod and interferon  $\beta$ -1a. *32nd Congress of the European-Committee-for-Treatment-and-Research-in-Multiple-Sclerosis (ECTRIMS)*; 2016; London, England. .
259. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis The Cochrane Collaboration (red.). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK 2015.
260. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. (2012) Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics* 34(4):857–869.e9.
261. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. (2016) Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 9:23–30.
262. Wingerchuk DM, Carter JL. (2014) Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clinic Proceedings* 89(2):225–240.
263. Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. (2017) Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmunity Reviews* 16(6):658–665.
264. Torkildsen  $\emptyset$ ., Myhr K-M, Bø L. (2016) Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *European Journal of Neurology* 23:18–27.
265. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. (2016) Benefit–Risk of Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 30(10):909–929.

266. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. (2017) Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion* 1–11.
267. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. (2017) Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Frontiers in Neurology* 8:.
268. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. (2018) A multiple treatment comparison of eleven disease-modifying drugs used for multiple sclerosis. *Journal of Clinical Medicine Research* 10(2):88–105.
269. Tran K. *Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis*. Ottawa (ON) 2013.
270. (2011) Alert FDA. Information for Healthcare Professionals - Alemtuzumab (marketed as Campath). Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723180213/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm082681.htm> (29.11.2017).
271. (2013) Alert URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Zespół hemofagocytarny zgłoszony u pacjentów leczonych fingolimodem (Gilenya). (06.11.2013). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/zesp%C3%B3lC5%82-hemofagocytarny-zg%C5%82oszony-u-pacjent%C3%B3w-leczonych-fingolimodem-gilenya> (29.11.2017).
272. (2017) Alert MHRA. Multiple sclerosis therapies: signal of rebound effect after stopping or switching therapy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/multiple-sclerosis-therapies-signal-of-rebound-effect-after-stopping-or-switching-therapy> (29.11.2017).
273. (2011) Alert FDA. FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112031716/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm> (29.11.2017).
274. (2017) Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication fingolimod (Gilenya) - contraindications in patients with cardiac conditions. Dostęp: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a2fe5ebd915d2cf25281a6/Gilenya-DHPC-6-Nov.pdf> (10.1.2018).
275. (2017) Alert URPL. Bezpośredni komunikat do fachowego personelu medycznego. Fingolimod (Gilenya) - przeciwwskazania u pacjentów z chorobami serca. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/fingolimod-gilenya-przeciwwskazania-u-pacjent%C3%B3w-z-chorobami-serca> (29.11.2017).
276. (2017) Alert MHRA. Fingolimod (Gilenya): new contraindications in relation to cardiac risk. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-new-contraindications-in-relation-to-cardiac-risk> (10.1.2018).
277. (2013) Alert MHRA. Fingolimod (Gilenya): bradycardia and heart block. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-bradycardia-and-heart-block> (29.11.2017).
278. (2012) Alert URPL. Zaktualizowana informacja do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotycząca monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya (fingolimod) (24.04.2012). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/zaktualizowana-informacja-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85ca-monitorowania-czynno%C5%9Bci> (6.11.2017).
279. (2012) Alert URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya (fingolimod) u pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (23.01.2012). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dot-wzmo%C5%BConego-monitorowania-czynno%C5%9Bci-uk%C5%82adu> (29.11.2017).
280. (2012) Alert URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, zawierający szczegółowe wskazówki dotyczące sytuacji, w których w trakcie leczenia produktem leczniczym Gilenya należy powtórzyć procedurę monitorowania czynności układu krążenia, identyczną jak po podaniu pierwszej dawki leku (20.12.2012). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-zawieraj%C4%85cy-szczeg%C3%B3lC5%82owe-wskaz%C3%B3wki-dotycz%C4%85ce> (29.11.2017).
281. (2012) Alert FDA. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for cardiovascular monitoring and use of multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod). Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406044011/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm> (29.11.2017).
282. Alert MHRA. Updated Direct Healthcare Professional Communication on cardiovascular monitoring during treatment initiation with Gilenya (fingolimod). Dostęp: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/547307efe5274a1301000036/con152562.pdf> (10.1.2018).
283. (2012) Alert MHRA. Fingolimod (Gilenya): not recommended for patients at known risk of cardiovascular adverse events. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-not-recommended-for-patients-at-known-risk-of-cardiovascular-adverse-events> (29.11.2017).
284. (2013) Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication, refined guidance on when first dose monitoring procedures should be repeated for Gilenya (fingolimod). Dostęp: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/547307f6e5274a1303000029/con228789.pdf> (10.1.2018).

285. (2016) Alert MHRA. Fingolimod (Gilenya): risks of progressive multifocal leukoencephalopathy, basal-cell carcinoma, and opportunistic infections. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-risks-of-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-basal-cell-carcinoma-and-opportunistic-infections> (10.1.2018).
286. (2016) Alert MHRA. Fingolimod (Gilenya): Risks related to the effects on the immune system. Dostęp: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5707c22740f0b60385000058/Gilenya\\_DHPC\\_sent\\_22\\_Jan\\_2016.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5707c22740f0b60385000058/Gilenya_DHPC_sent_22_Jan_2016.pdf) (6.11.2017).
287. (2015) Alert MHRA. Fingolimod (Gilenya): first reported case of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a multiple sclerosis patient taking fingolimod without previous treatment with natalizumab or other immunosuppressive medicines. Dostęp: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5707c243e5274a14d7000057/Gilenya\\_DHPC\\_sent\\_29\\_April.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5707c243e5274a14d7000057/Gilenya_DHPC_sent_29_April.pdf) (6.11.2017).
288. (2017) Alert MHRA. Fingolimod (Gilenya): updated advice about risk of cancers and serious infections. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-updated-advice-about-risk-of-cancers-and-serious-infections> (10.1.2017).
289. (2015) Alert URPL. Zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych - Zalecenia PRAC dotyczące przesłanek do aktualizacji informacji o produkcie. Fingolimod - postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia. Natalizumab-niedokrwistość. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (6.11.2017).
290. (2015) Alert URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Fingolimod (Gilenya): pierwszy zgłoszony przypadek postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjenta ze stwardnieniem rozsianym przyjmującego fingolimod bez leczenia natalizumabem lub innymi lekami immunosupresyjnymi. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat\\_Gilenya.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_Gilenya.pdf) (1.10.2018).
291. (2015) Alert URPL. Nowe zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia rzadkiego zakażenia PML oraz jednego z rodzajów nowotworu skóry w przypadku stosowania produktu leczniczego Gilenya. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Gilenya\\_Public\\_health\\_communication\\_PL.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Gilenya_Public_health_communication_PL.pdf) (18.12.2015).
292. (2015) Alert URPL. Bezpośredni komunikat do fachowego personelu medycznego. Fingolimod (Gilenya) - ryzyko związane z działaniem leku na układ immunologiczny. (17.12.2015). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/fingolimod-gilenya-ryzyko-zwi%C4%85zane-z-dzia%C5%82aniem-leku-na-uk%C5%82ad-immunologiczny> (6.11.2017).
293. (2013) Alert FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating rare brain infection in patient taking Gilenya (fingolimod). Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366529.htm> (6.11.2017).
294. (2015) Alert FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about cases of rare brain infection with MS drug Gilenya (fingolimod) in two patients with no prior exposure to immunosuppressant drugs. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM457120.pdf> (6.11.2017).
295. (2016) Alert URPL. Nowa treść informacji o produkcie-fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Other/2016/06/WC500208118.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2016/06/WC500208118.pdf) (6.11.2017).
296. (2010) Natalizumab (Tysabri): risk of progressive multifocal leukoencephalopathy increases after 2 years of therapy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/natalizumab-tysabri-risk-of-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-increases-after-2-years-of-therapy> (10.1.2017).
297. (2010) Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication: An update on the association of natalizumab (Tysabri) with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Dostęp: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/547307ea40f0b6130e000030/Natalizumab\\_-\\_tysabri.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/547307ea40f0b6130e000030/Natalizumab_-_tysabri.pdf) (10.1.2018).
298. (2011) Alert MHRA. Natalizumab (Tysabri): risk of progressive multifocal leukoencephalopathy is increased in patients who have had previous immunosuppressant treatment. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/natalizumab-tysabri-risk-of-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-is-increased-in-patients-who-have-had-previous-immunosuppressant-treatment> (10.1.2018).
299. Alert MHRA. Natalizumab (Tysabri): progressive multifocal leukoencephalopathy - updated advice to support early detection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/natalizumab-tysabri-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-updated-advice-to-support-early-detection> (10.1.2018).
300. (2016) Alert MHRA. Natalizumab (Tysabri): Updates to PML risk minimisation measures. Dostęp: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5707c745ed915d117d000047/Tysabri\\_DHPC\\_sent\\_10\\_March\\_2016.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5707c745ed915d117d000047/Tysabri_DHPC_sent_10_March_2016.pdf) (6.11.2017).
301. (2011) Alert FDA. FDA Drug Safety Communication: Safety update on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm252045.htm> (10.1.2018).
302. (2010) Alert FDA. FDA Drug Safety Communication: Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) with the use of Tysabri (natalizumab). Dostęp:

- <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199872.htm> (10.1.2018).
303. (2012) Alert FDA. FDA Drug Safety Communication: New risk factor for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm> (10.1.2018).
304. (2016) Alert URPL. EMA potwierdza zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri. Dostęp: [http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri\\_Public\\_health\\_communication\\_PL.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_Public_health_communication_PL.pdf) (6.11.2017).
305. (2016) Alert URPL. Natalizumab (Tysabri): aktualizacja środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML. Dostęp: [http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri\\_DHCP\\_marzec2016.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_DHCP_marzec2016.pdf) (6.11.2017).
306. ChPL Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf) (13.3.2018).
307. ChPL Tysabri (natalizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf) (5.9.2017).
308. ChPL Gilenya (fingolimod). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf) (5.9.2017).
309. Sanofi. Poradnik dla fachowego personelu medycznego: stosowanie produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) u pacjentów z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozlanego (RRMS, ang Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis). Dostęp: [http://www.sanofi.pl/produkty/AVN7C230101\\_Lemtrada\\_PoradnikDlaPersonelu\\_A5.pdf](http://www.sanofi.pl/produkty/AVN7C230101_Lemtrada_PoradnikDlaPersonelu_A5.pdf) (11.1.2018).
310. Decallonne B, Bartholomé E. (2018) Thyroid disorders in alemtuzumab-treated multiple sclerosis patients: a Belgian consensus on diagnosis and management. *Acta Neurologica Belgica* 118(2):153–159.
311. Devonshire V, Phillips R. (2018) Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations. *Journal of Neurology* (10):1–12.
312. Baker D, Giovannoni G, Schmierer K. (2017) Marked neutropenia: significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 18:181–183.
313. Caon C, Namey M, Meyer C, Mayer L, Oyuela P, Margolin DH, Rizzo M. (2015) Prevention and management of infusion-associated reactions in the comparison of alemtuzumab and rebif efficacy in multiple sclerosis (CARE-MS) program. *International Journal of MS Care* 17(4):191–198.
314. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. (2017) Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* Volume 13:871–879.
315. Croteau D, Flowers C. (2018) Acute acalculous cholecystitis: A new safety risk for patients with MS treated with alemtuzumab. *Neurology* 90(18):e1548–e1552.
316. Highlights of prescribing information. Lemtrada (alemtuzumab) capsules, for oral use. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/103948s159lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103948s159lbl.pdf) (14.3.2018).
317. Rog D, Oh J, Chambers C, Hellwig K, McCombe P, Otero S, Margolin DH, Daizadeh N, Compston DA. (2017) Pregnancy outcomes in patients with RRMS treated with alemtuzumab from the clinical development program. *Multiple Sclerosis Journal* 23(S3):375.
318. Rog D, Oh J, Chambers C, Hellwig K, McCombe P, Otero S, Margolin DH, Daizadeh N, Compston DA. Pregnancy outcomes in patients with RRMS treated with alemtuzumab from the clinical development program. *7th Joint European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) - Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting*; październik 2017; Paris. France. P749.
319. Linker RA, Wendt G. (2016) Cardiac safety profile of first dose of fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis in real-world settings: data from a German prospective multi-center observational study. *Neurology and Therapy* 5(2):193–201.
320. Limmroth V, Ziemssen T, Lang M, Richter S, Wagner B, Haas J, Schmidt S, Gerbershagen K, Lassek C, Klotz L, Hoffmann O, Albert C, Schuh K, Baier-Ebert M, Wendt G, i in. (2017) Electrocardiographic assessments and cardiac events after fingolimod first dose – a comprehensive monitoring study. *BMC Neurology* 17(1):.
321. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. (2017) Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Design, Development and Therapy* Volume 11:2193–2207.
322. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/> (16.3.2018).
323. Highlights of prescribing information. Gilenya (fingolimod) capsules, for oral use. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/022527s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022527s022lbl.pdf) (14.3.2018).
324. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen JA, Kappos L, Collins W. (2014) Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 82(8):674–680.

325. Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. (2017) Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet Neurology* 16(11):925–933.
326. Berger JR, Fox RJ. (2016) Reassessing the risk of natalizumab-associated PML. *Journal of NeuroVirology* 22(4):533–535.
327. Singer BA. (2017) The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 10(9):327–336.
328. Foley J, Casrillo-Infante C, Wneten M. (2016) Long-term safety of natalizumab treatment in multiple sclerosis (MS) in clinical practice: results from the tysabri global observational program in safety (TYGRIS). *Multiple Sclerosis* 22:646–647.
329. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, Wiendl H, Patel RN, Zhang A, Hotermans C, Belachew S, on behalf of the TYSABRI Observational Program (TOP) Investigators. (2014) Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85(11):1190–1197.
330. Phillips JT, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Polman CH, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW, for the AFFIRM Investigators. (2006) Infusion-related hypersensitivity reactions during natalizumab treatment. *Neurology* 67(9):1717–1718.
331. Highlights of prescribing information. Tysabri (natalizumab) capsules, for oral use. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/103948s5159lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103948s5159lbl.pdf) (14.3.2018).
332. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. (2016) Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurology* 16(1):.
333. Życie z SM. Dostęp: [https://www.ptsr.org.pl/przydatne\\_informacje,109.asp](https://www.ptsr.org.pl/przydatne_informacje,109.asp) (17.10.2017).
334. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. (2017) Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. *Aktualności Neurologiczne* 17(1):5–14.
335. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi P., Confavreux C, Galetta S, Radue EW, Lublin FD. (2006) Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 354:911–923.
336. AOTMiT. (2016) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/087/AWA/087\\_AWA\\_OT.4351.10.2016\\_Tysabri\\_RR\\_MS\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/AWA/087_AWA_OT.4351.10.2016_Tysabri_RR_MS_BIP.pdf).

## 16. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### 16.1. Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej.....	14
Tabela 2.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej-schemat PICO.....	20
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z analizy klinicznej.....	23
Tabela 4.	Zestawienie badań RCT włączonych do niniejszej analizy klinicznej.....	35
Tabela 5.	Badania (RWD i przeglądy systematyczne) włączone do analizy klinicznej.....	38
Tabela 6.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów badania CARE MS II oraz subpopulacji „highly active”.....	40
Tabela 7.	Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie metodyki.....	43
Tabela 8.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla włączonych badań.....	46
Tabela 9.	Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie populacji.....	50
Tabela 10.	Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie interwencji i komparatorów.....	55
Tabela 11.	Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie punktów końcowych.....	62
Tabela 12.	Charakterystyka i ocena homogeniczności badań w zakresie punktów końcowych dla populacji wcześniej leczonej.....	64
Tabela 13.	Metodyka badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej.....	69
Tabela 14.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do analizy efektywności rzeczywistej.....	70
Tabela 15.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ARR.....	72
Tabela 16.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ARR dla populacji ogólnej CARE MS II w zależności od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia.....	72
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odsetka pacjentów z rzutami.....	72
Tabela 18.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutu.....	73
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przebiegu MS.....	75
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do CDP-6 dla populacji ogólnej badania CARE-MS II w zależności od wcześniejszego leczenia.....	76
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany stopnia niepełnosprawności.....	76
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odsetka pacjentów ze zmianami widocznymi w obrazowaniu MRI.....	78
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmian widocznych w obrazowaniu MRI.....	79
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do aktywności choroby.....	79
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia.....	81
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa ogólnego.....	86
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa szczegółowego.....	87
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SAE ogółem oraz SAE szczególnego zainteresowania.....	89
Tabela 29.	Charakterystyka pacjentów fazy przedłużonej w zakresie dodatkowego leczenia.....	91
Tabela 30.	Skuteczność ALEM w okresie fazy przedłużonej.....	92
Tabela 31.	Bezpieczeństwo ogólne w okresie fazy przedłużonej dla ALEM.....	100
Tabela 32.	Wyniki porównania pośredniego alemtuzumabu względem fingolimodu i natalizumabu metodą MTC.....	101
Tabela 33.	Wartość parametru SUCRA dla alemtuzumabu, fingolimodu i natalizumabu.....	102
Tabela 34.	ARR w badaniu Kalincik 2017 (analiza pierwszorzędowa i drugorzędowa).....	104
Tabela 35.	Prawdopodobieństwo niewystąpienia kolejnego rzutu w badaniu Kalincik 2017 (analiza pierwszorzędowa).....	104

Tabela 36.	Skumulowane ryzyko rzutów oraz ryzyko pierwszego rzutu w populacji z wysoką aktywnością choroby w badaniu Kalincik 2017 (analiza drugorzędowa).....	104
Tabela 37.	Niepełnosprawność w skali EDSS w badaniu Kalincik 2017 (analiza pierwszorzędowa).....	110
Tabela 38.	Prawdopodobieństwo pozostania bez progresji niepełnosprawności oraz poprawy niepełnosprawności w badaniu Kalincik 2017 (analiza pierwszorzędowa).....	110
Tabela 39.	Ryzyko niepełnosprawności w populacji z wysoką aktywnością choroby w badaniu Kalincik 2017 (analiza drugorzędowa) .....	111
Tabela 40.	Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL .....	117
Tabela 41.	Sposób monitorowania pacjentów w kierunku chorób autoimmunologicznych [309].....	121
Tabela 42.	Liczba i wynik ciąży w zależności od liczby miesięcy od ostatniej dawki ALEM do poczęcia [317, 318].....	124
Tabela 43.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca w badaniu FREEDOMS II [117].....	125
Tabela 44.	Częstość zdarzeń niepożądanych ze strony serca obserwowanych w ciągu pierwszych 6 h od podania FNG w obserwacyjnych badaniach GoCARD oraz START [319, 320].....	125
Tabela 45.	Liczba i wynik ciąży w zależności od czasu ekspozycji płodu na FNG [324].....	127
Tabela 46.	Ryzyko występowania PML na 1000 pacjentów leczonych NAT w zależności od statusu obecności przeciwciał JCV i wcześniejszej terapii immunosupresyjnej po 6 latach [325] .....	129
Tabela 47.	Szacowane ryzyko wystąpienia PML u pacjentów leczonych NAT w zależności od czynników ryzyka .....	129
Tabela 48.	Liczba i wynik ciąży w zależności od liczby miesięcy od ostatniej dawki NAT do poczęcia [332].....	130
Tabela 49.	Wady rozwojowe możliwie związane z ekspozycją na NAT obserwowane u noworodków w TPER [332].....	131
Tabela 50.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych.....	133
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed) – aktualizacja przeglądu Huelin 2017 dla badań RCT .....	172
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – aktualizacja przeglądu Huelin 2017 dla badań RCT.....	174
Tabela 53.	Strategia wyszukiwania w bazie Embase – aktualizacja przeglądu Huelin 2017 dla badań RCT.....	176
Tabela 54.	Strategia wyszukania w bazie MEDLINE (przez Pubmed) dla badań RWD i PS .....	178
Tabela 55.	Strategia wyszukania w bazie Embase dla badań RWD i PS.....	179
Tabela 56.	Strategia wyszukania w bazie Cochrane dla badań RWD i PS .....	180
Tabela 57.	Wyniki przeszukania towarzystw naukowych w ramach przeszukania RCT .....	181
Tabela 58.	Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej w ramach przeszukania RCT.....	181
Tabela 59.	Wyniki przeszukania towarzystw naukowych w ramach przeszukania RWD/PS .....	182
Tabela 60.	Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej w ramach przeszukania RWD/PS.....	182
Tabela 61.	Badania (RCT) włączone do analizy klinicznej.....	184
Tabela 62.	Ocena wiarygodności badań randomizowanych .....	263
Tabela 63.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla badania kohortowego.....	273
Tabela 64.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych .....	274
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej w zakresie ARR.....	277
Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej w zakresie rzutów MS .....	277
Tabela 67.	Wyniki analizy klinicznej w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutów MS .....	278
Tabela 68.	Wyniki analizy klinicznej w zakresie progresji/poprawy przebiegu choroby.....	278
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej w zakresie zmiany stopnia niepełnosprawności .....	279
Tabela 70.	Wyniki analizy klinicznej w zakresie odsetka pacjentów ze zmianami w obrazowaniu MRI .....	279
Tabela 71.	Wyniki analizy klinicznej w zakresie zmian w obrazowaniu MRI .....	280
Tabela 72.	Wyniki analizy klinicznej w zakresie aktywności choroby .....	280
Tabela 73.	Jakość życia .....	282
Tabela 74.	Bezpieczeństwo ogólne.....	289
Tabela 75.	Szczegółowe AE .....	291
Tabela 76.	SAE ogółem oraz SAE szczególnego zainteresowania.....	300

Tabela 77.	Szczegółowe SAE .....	302
Tabela 78.	ARR.....	320
Tabela 79.	Pacjenci wolni od rzutów .....	321
Tabela 80.	Rzuty wymagające podania sterydów .....	323
Tabela 81.	Rzuty wymagające hospitalizacji .....	323
Tabela 82.	CDP-3.....	324
Tabela 83.	CDP-6.....	325
Tabela 84.	Utrata z badania .....	325
Tabela 85.	Utrata z badania z powodu AE .....	327
Tabela 86.	Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla ARR.....	329
Tabela 87.	Wyniki MTC w zakresie ARR.....	331
Tabela 87.	Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla odsetka pacjentów wolnych od rzutu .....	333
Tabela 89.	Wyniki MTC w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS .....	335
Tabela 88.	Dane wyjściowe do porównania pośredniego dla odsetka pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów .....	337
Tabela 91.	Wyniki MTC w zakresie odsetka pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów .....	338
Tabela 89.	Dane wyjściowe do porównania pośredniego dla odsetka pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji .....	340
Tabela 93.	Wyniki MTC w zakresie odsetka pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji .....	341
Tabela 90.	Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla CDP-3 .....	343
Tabela 95.	Wyniki MTC w zakresie CDP-3 .....	344
Tabela 91.	Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla CDP-6 .....	346
Tabela 97.	Wyniki MTC w zakresie CDP-6 .....	347
Tabela 92.	Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla utraty ogółem.....	349
Tabela 99.	Wyniki MTC w zakresie utraty ogółem .....	351
Tabela 93.	Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla utraty z powodu AE .....	353
Tabela 101.	Wyniki MTC w zakresie utraty z powodu AE .....	355
Tabela 94.	Definicje punktów końcowych.....	358
Tabela 95.	Badania wykluczone z analizy klinicznej w ramach przeszukania RCT .....	361
Tabela 96.	Publikacje uwzględnione w przeglądzie Huelin 2017 wykluczone w toku analizy (publikacje niespełniające kryteriów włączenia niniejszej analizy) .....	378
Tabela 97.	Badania wykluczone z analizy klinicznej w ramach przeszukania RWD/PS.....	389
Tabela 98.	Badania kliniczne w toku .....	395
Tabela 99.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego ( <i>Risk of Bias, RoB</i> ) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	400
Tabela 100.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	400
Tabela 101.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne .....	405
Tabela 102.	Formularz ekstrakcji wyników dla punktów końcowych dychotomicznych.....	408
Tabela 103.	Formularz ekstrakcji wyników dla punktów końcowych ciągłych .....	408
Tabela 104.	Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań .....	408

## 16.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu dla populacji ogólnej CARE MS-II.....	73
Wykres 2.	Wykres Kaplana-Meiera w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	74
Wykres 3.	Wykres Kaplana-Meiera w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS dla subpopulacji „highly active” .....	74



Wykres 4.	Czas do wystąpienia utrwalonej progresji przebiegu MS w czasie 3 mies. dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	77
Wykres 5.	Czas do wystąpienia utrwalonej progresji przebiegu MS w czasie 6 mies. dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	77
Wykres 6.	Czas do wystąpienia utrwalonej progresji przebiegu MS w czasie 6 mies. dla subpopulacji „highly active” .....	78
Wykres 7.	Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	82
Wykres 8.	Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 dla subpopulacji „highly active” .....	83
Wykres 9.	Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	83
Wykres 10.	Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz EQ-VAS dla subpopulacji „highly active” .....	84
Wykres 11.	Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz FAMS dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	84
Wykres 12.	Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz FAMS dla subpopulacji „highly active” .....	85
Wykres 13.	Pacjenci wolni od zmian MRI w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	93
Wykres 14.	Zmiana objętości frakcji miąższu mózgu w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	93
Wykres 15.	Pacjenci wolni od zmian MRI w okresie fazy przedłużonej badania CARE-MS II dla subpopulacji „highly active” .....	94
Wykres 16.	Zmiana objętości frakcji miąższu mózgu w okresie fazy przedłużonej badania CARE-MS II dla subpopulacji „highly active” .....	94
Wykres 17.	Odsetek pacjentów ze stabilnym lub poprawą wyniku EDSS, w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	95
Wykres 18.	Odsetek pacjentów ze stabilnym lub poprawą wyniku EDSS, w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active” .....	95
Wykres 19.	Jakość życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (MCS) w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	96
Wykres 20.	Jakość życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (PCS) w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	96
Wykres 21.	Jakość życia w oparciu o kwestionariusz EQ-VAS w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	97
Wykres 22.	Jakość życia w oparciu o kwestionariusz FAMS w okresie fazy przedłużonej dla populacji ogólnej CARE-MS II .....	97
Wykres 23.	Jakość życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (MCS) w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active” .....	98
Wykres 24.	Jakość życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (PCS) w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active” .....	98
Wykres 25.	Jakość życia w oparciu o kwestionariusz EQ-VAS w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active” .....	99
Wykres 26.	Jakość życia w oparciu o kwestionariusz FAMS w okresie fazy przedłużonej dla subpopulacji „highly active” .....	99
Wykres 27.	Ogólna roczna częstość występowania rzutów MS w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa) .....	105
Wykres 28.	Ogólna roczna częstość występowania rzutów MS w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa) .....	105
Wykres 29.	Ogólna roczna częstość występowania rzutów MS w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa) .....	106
Wykres 30.	Roczna częstość występowania rzutów w okresie 1–5 lat po pierwszym leczeniu w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa) .....	106
Wykres 31.	Roczna częstość występowania rzutów w okresie 1–5 lat po pierwszym leczeniu w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa) .....	107
Wykres 32.	Roczna częstość występowania rzutów w okresie 1–5 lat po pierwszym leczeniu w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa) .....	107
Wykres 33.	Skumulowane ryzyko występowania kolejnych rzutów w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa) .....	108
Wykres 34.	Skumulowane ryzyko występowania kolejnych rzutów w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa) .....	108
Wykres 35.	Skumulowane ryzyko występowania kolejnych rzutów w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa) .....	108

Wykres 36. Skumulowane ryzyko potwierdzonej progresji niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa).....	111
Wykres 37. Skumulowane ryzyko potwierdzonej progresji niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa).....	112
Wykres 38. Skumulowane ryzyko potwierdzonej progresji niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa).....	112
Wykres 39. Skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej poprawy niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs NAT) (analiza pierwszorzędowa).....	112
Wykres 40. Skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej poprawy niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs FNG) (analiza pierwszorzędowa).....	113
Wykres 41. Skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej poprawy niepełnosprawności w okresie 6 mies. w badaniu Kalincik 2017 (porównanie ALEM vs IFNβ1a sc) (analiza pierwszorzędowa).....	113
Wykres 40. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie zdolności poruszania się w populacji ogólnej badania CARE-MS II.....	284
Wykres 41. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie objawów w populacji ogólnej badania CARE-MS II.....	284
Wykres 42. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie myślenia i zmęczenia w populacji ogólnej badania CARE-MS II.....	285
Wykres 43. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie zadowolenia z życia w populacji ogólnej badania CARE-MS II.....	285
Wykres 44. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie stanu emocjonalnego w populacji ogólnej badania CARE-MS II.....	286
Wykres 45. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie życia rodzinnego i towarzyskiego w populacji ogólnej badania CARE-MS II.....	286
Wykres 46. Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie ARR.....	333
Wykres 47. Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS.....	337
Wykres 48. Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie odsetka pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów.....	340
Wykres 49. Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie odsetka pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji.....	343
Wykres 50. Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie CDP-3.....	346
Wykres 51. Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie CDP-6.....	349
Wykres 52. Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie utraty ogółem.....	353
Wykres 53. Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie utraty z powodu AE.....	357
Wykres 3. Odsetek pacjentów otrzymujący dodatkowe kursy terapii <sup>a</sup> (N = 393).....	411
Wykres 4. Odsetek pacjentów otrzymujący dodatkowe kursy terapii <sup>a</sup> w podziale na poszczególne lata badania.....	411
Wykres 5. ARR u pacjentów z ≥1 dodatkowym kursem ALEM z powodu wystąpienia rzutu choroby i/lub aktywności w obrazie MRI bez stosowania innych DMT.....	411
Wykres 6. ARR u pacjentów z ≥1 dodatkowym kursem ALEM z powodu wystąpienia rzutu choroby bez stosowania innych DMT.....	412
Wykres 7. Wzrost odsetka pacjentów z CDI-6 po ≥1 dodatkowym kursie ALEM z powodu wystąpienia rzutu choroby i/lub aktywności w obrazie MRI bez stosowania innych DMT.....	412
Wykres 8. Wzrost odsetka pacjentów z CDI-6 po ≥1 dodatkowym kursie ALEM z powodu wystąpienia rzutu choroby bez innych DMT.....	412
Wykres 9. Odsetek pacjentów ze stabilnym lub poprawą wyniku EDSS, w grupie pacjentów otrzymujących ≥1 dodatkowym kursem ALEM z powodu wystąpienia rzutu choroby i/lub aktywności w obrazie MRI bez stosowania innych DMT.....	413
Wykres 10. Odsetek pacjentów ze stabilnym lub poprawą wyniku EDSS, w grupie pacjentów otrzymujących ≥1 dodatkowym kursem ALEM z powodu wystąpienia rzutu choroby bez stosowania innych DMT.....	413





















	Słowo kluczowe / zapytanie	Wynik
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	

Tabela 56.  
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla badań RWD i PS

	Słowo kluczowe / zapytanie	Wynik
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	1
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	

### A.3. Przeszukanie pozostałych źródeł

**Tabela 57.**  
Wyniki przeszukania towarzystw naukowych w ramach przeszukania RCT

Nazwa towarzystwa naukowego	Adres e-mail	Czy przeprowadzono przeszukiwanie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		

**Tabela 58.**  
Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej w ramach przeszukania RCT

Nazwa źródła informacji medycznej	Adres e-mail	Czy przeprowadzono przeszukiwanie
[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]		

## ANEKS B. SZCZEGÓŁOWE ZESTAWIENIE BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela 61.  
Badania (RCT) włączone do analizy klinicznej

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.	
	<b>Alemtuzumab</b>				
		Coles 2008	Publikacja główna	[12]	
		Coles 2011a	Publikacja dodatkowa do badania CAMMS223	[13]	
		Coles 2012a	Publikacja dodatkowa do CAMMS223	[14]	
		Fox 2016	Publikacja dodatkowa do CAMMS223	[15]	
		Coles 2016	Abstrakt do badania CAMMS223	[16]	
	<b>CAMMS223</b>	Coles 2016	Poster do badania CAMMS223	[17]	
		Selmaj 2016	Abstrakt do badania CAMMS223	[18]	
		Selmaj 2016	Poster do badania CAMMS223	[19]	
		Selmaj 2017	Abstrakt do badania CAMMS223	[20]	
		Wray 2011	Abstrakt do badania CAMMS223	[21]	
		Wray 2011	Poster do badania CAMMS223	[22]	
		NCT00050778	Raport z clinicaltrials.gov	[23]	
		Cohen 2012	Publikacja główna	[24]	
		Havrdova 2017a	Publikacja dodatkowa do badania CARE-MS I	[25]	
<b>ALEM vs IFNβ1a sc</b>		Arnold 2012a	Abstrakt do badania CARE-MS I	[26]	
		Arnold 2012a	Poster do badania CARE-MS I	[27]	
		Arnold 2016	Abstrakt do badania CARE-MS I	[28]	
		Arnold 2016	Poster do badania CARE-MS I	[29]	
		Arnold 2017	Abstrakt do badania CARE-MS I	[30]	
		Arnold 2017	Poster do badania CARE-MS I	[31]	
		<b>CARE-MS I</b>	Coles 2011b	Abstrakt do badania CARE-MS I	[32]
			Coles 2016	Abstrakt do badania CARE-MS I	[33]
			Coles 2017a	Abstrakt do badania CARE-MS I	[34]
			Coles 2017a	Poster do badania CARE-MS I	[35]
			Fox 2012a	Abstrakt do badania CARE-MS I	[36]
			Fox 2012a	Poster do badania CARE-MS I	[37]
			Giovannoni 2012a	Prezentacja do badania CARE-MS I	[38]
			Ionete 2014	Abstrakt do badania CARE-MS I	[39]
			Oreja-Guevara 2016	Abstrakt do badania CARE-MS I	[40]
			Oreja-Guevara 2016	Poster do badania CARE-MS I	[41]



Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
		Oreja-Guevara 2017	Abstrakt do badania CARE-MS I	[42]
		Oreja-Guevara 2017	Poster do badania CARE-MS I	[43]
		Rovira 2017	Abstrakt do badania CARE-MS I	[44]
		Rovira 2017	Poster do badania CARE-MS I	[45]
		Selmaj 2012	Abstrakt do badania CARE-MS I i II	[46]
		Selmaj 2012	Poster do badania CARE-MS I i II	[47]
		Wiendl 2016	Abstrakt do badania CARE-MS I	[48]
		Wiendl 2016	Poster do badania CARE-MS I	[49]
		Wray 2012	Abstrakt do badania CARE-MS I	[50]
		Wray 2012	Prezentacja do badania CARE-MS I	[51]
		NCT00530348	Raport z clinicaltrials.gov	[52]
		Coles 2012c	Publikacja główna	[53]
		Arroyo Gonzales 2017a	Publikacja dodatkowa do badania CARE-MS II	[54]
		Coles 2017b	Publikacja dodatkowa do badania CARE-MS II	[55]
		Giovannoni 2016	Publikacja dodatkowa do badania CARE-MS II	[56]
		Arnold 2012b	Abstrakt do badania CARE-MS II	[57]
		Arnold 2012b	Poster do badania CARE-MS II	[58]
		Arroyo Gonzales 2017b	Abstrakt do badania CARE-MS II	[59]
		Arroyo Gonzales 2017b	Poster do badania CARE-MS II	[60]
		Arroyo Gonzales 2017c	Abstrakt do badania CARE-MS II	[61]
		Arroyo Gonzales 2017c	Poster do badania CARE-MS II	[62]
	<b>CARE-MS II</b>	Arroyo 2013	Abstrakt do badania CARE-MS II	[63]
		Barnett 2018	Abstrakt do badania CARE-MS II	[105]
		Boster 2018	Abstrakt do badania CARE-MS II	[103]
		Boster 2018	Poster do badania CARE-MS II	[104]
		Boyko 2016	Abstrakt do badania CARE-MS II	[64]
		Boyko 2016	Poster do badania CARE-MS II	[65]
		Callegaro 2014	Abstrakt do badania CARE-MS II	[66]
		Callegaro 2014	Poster do badania CARE-MS II	[67]
		Comi 2016	Abstrakt do badania CARE-MS II	[68]
		Comi 2016	Poster do badania CARE-MS II	[69]
		Confavreux 2012a	Abstrakt do badania CARE-MS II	[70]
		Fox 2016	Abstrakt do badania CARE-MS II	[71]
		Fox 2016	Poster do badania CARE-MS II	[72]

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
		Freedman 2012a	Abstrakt do badania CARE-MS II	[73]
		Freedman 2012a	Poster do badania CARE-MS II	[74]
		Giovannoni 2012b	Abstrakt do badania CARE-MS II	[75]
		Giovannoni 2012b	Poster do badania CARE-MS II	[76]
		Giovannoni 2013	Abstrakt do badania CARE-MS II	[77]
		Giovannoni 2013	Poster do badania CARE-MS II	[78]
		Hartung 2013	Abstrakt do badania CARE-MS II	[79]
		Hartung 2013	Poster do badania CARE-MS II	[80]
		Henson 2013	Poster do badania CARE-MS II	[81]
		Kim 2018	Abstrakt do badania CARE-MS II	[106]
		Krieger 2013	Abstrakt do badania CARE-MS II	[82]
		La Ganke 2016	Abstrakt do badania CARE-MS II	[83]
		La Ganke 2016	Poster do badania CARE-MS II	[84]
		Pelletier 2017a	Abstrakt do badania CARE-MS II	[85][88]
		Pelletier 2017a	Poster do badania CARE-MS II	[86]
		Pelletier 2017b	Abstrakt do badania CARE-MS II	[87]
		Pelletier 2017b	Poster do badania CARE-MS II	[88]
		Rovira 2017b	Abstrakt do badania CARE-MS II	[89]
		Selmaj 2012	Abstrakt do badania CARE-MS I i II	[46]
		Selmaj 2012	Poster do badania CARE-MS I i II	[47]
		Singer 2016a	Abstrakt do badania CARE-MS II	[90]
		Singer 2016a	Poster do badania CARE-MS II	[91]
		Singer 2016b	Abstrakt do badania CARE-MS II	[92]
		Singer 2016b	Poster do badania CARE-MS II	[93]
		Singer 2017	Abstrakt do badania CARE-MS II	[94]
		Singer 2017	Poster do badania CARE-MS II	[95]
		Traboulee 2016	Abstrakt do badania CARE-MS II	[96]
		Traboulee 2016	Poster do badania CARE-MS II	[97]
		Twyman 2013	Abstrakt do badania CARE-MS II	[98]
		Twyman 2013	Poster do badania CARE-MS II	[99]
		Wijmeersch 2017	Abstrakt do badania CARE-MS II	[100]
		Wijmeersch 2017	Poster do badania CARE-MS II	[101]
		NCT00548405	Raport z clinicaltrials.gov	[102]
<b>Fingolimod</b>				
		Kappos 2010	Publikacja główna	[107]
<b>FNG vs PLC</b>	<b>FREEDOMS</b>	Devonshire 2012	Publikacja dodatkowa do badania FREEDOMS	[108]
		Jeffery 2016	Publikacja dodatkowa do badania FREEDOMS	[109]

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.	
		Calabresi 2010	Abstrakt do badania FREEDOMS	[110]	
		Chin 2012	Poster do badania FREEDOMS	[111]	
		Francis 2011	Abstrakt do badania FREEDOMS	[112]	
		Havrdova 2011	Abstrakt do badania FREEDOMS	[113]	
		Kremenchutzky 2011	Abstrakt do badania FREEDOMS	[114]	
		NCT00289978	Raport z clinicaltrials.gov	[115]	
		CFTY720D2301	Raport firmy Novartis	[116]	
	<b>FREEDOMS II</b>	Calabresi 2014	Publikacja główna	[117]	
		Agius 2013	Poster do badania FREEDOMS II	[118]	
		Calabresi 2012a	Abstrakt do badania FREEDOMS II	[119]	
		Calabresi 2012b	Abstrakt do badania FREEDOMS II	[120]	
		Calabresi 2012c	Abstrakt do badania FREEDOMS II	[121]	
		Goodin 2013	Abstrakt do badania FREEDOMS II	[122]	
		Goodin 2013	Poster do badania FREEDOMS II	[123]	
		Vollmer 2012	Abstrakt do badania FREEDOMS II	[124]	
		NCT00355134	Raport clinicaltrials.gov	[125]	
		CFTY720D2309+E1	Raport firmy Novartis	[126]	
		<b>Japanese Phase II Study</b>	Saida 2012	Publikacja główna	[127]
			Kira 2014	Publikacja dodatkowa do badania Saida 2012	[128]
			Saida 2017	Publikacja dodatkowa do badania Saida 2012	[129]
			Saida 2011	Abstrakt do badania Saida 2012	[130]
	Saida 2011		Poster do badania Saida 2012	[131]	
	NCT00537082		Raport z clinicaltrials.gov	[132]	
	CFTY720D1201		Raport firmy Novartis	[133]	
<b>FNG vs IFNβ1a im</b>	<b>TRANSFORMS</b>	Cohen 2010a	Publikacja główna	[134]	
		Cohen 2013	Publikacja dodatkowa do badania TRANSFORMS	[135]	
		Cohen 2009	Abstrakt do badania TRANSFORMS	[136]	
		Khatri 2012	Abstrakt do badania TRANSFORMS	[137]	
		Khatri 2011	Abstrakt do badania TRANSFORMS	[138]	
		Khatri 2010	Abstrakt do badania TRANSFORMS	[139]	
		NCT00340834	Raport z clinicaltrials.gov	[140]	
		CFTY720D2302	Raport firmy Novartis	[141]	
<b>FNG vs IFNβ1b</b>	<b>GOLDEN</b>	Comi 2017	Publikacja główna	[142]	
		NCT01333501	Raport z clinicaltrials.gov	[143]	
		CFTY720DIT01	Raport firmy Novartis	[144]	

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.	
<b>Natalizumab</b>					
<b>NAT vs PLC</b>	<b>AFFIRM</b>	Polman 2006	Publikacja główna	[145]	
		Havrdova 2009	Publikacja dodatkowa do badania AFFIRM	[146]	
		Miller 2007	Publikacja dodatkowa do badania AFFIRM	[147]	
		Phillips 2011	Publikacja dodatkowa do badania AFFIRM	[148]	
		Balcer 2011a	Abstrakt do badania AFFIRM	[149]	
		Balcer 2011b	Abstrakt do badania AFFIRM	[150]	
		Havrdova 2013	Abstrakt do badania AFFIRM	[151]	
		Rudick 2014	Prezentacja do badania AFFIRM	[152]	
	<b>Saida 2017</b>	Saida 2017a	Publikacja główna	[153]	
		Saida 2017b	Publikacja dodatkowa do badania Saida 2017a	[154]	
		Saida 2017c	Publikacja dodatkowa do badania Saida 2017a	[155]	
		NCT01440101	Raport z clinicaltrials.gov	[156]	
	<b>Teryflunomid</b>				
	<b>TFN vs PLC</b>	<b>Teri in MS</b>	O'Connor 2006	Publikacja główna	[157]
Confavreux 2014			Publikacja główna	[158]	
<b>TOWER</b>		Miller 2014	Publikacja dodatkowa do badania TOWER	[159]	
		Kappos 2012	Abstrakt do badania TOWER	[160]	
		Miller 2013	Abstrakt do badania TOWER	[161]	
		O'Connor 2013	Abstrakt do badania TOWER	[162]	
		NCT00751881	Raport z clinicaltrials.gov	[163]	
		<b>TEMSO</b>	O'Connor 2011	Publikacja główna	[164]
O'Connor 2011			Protokół do publikacji głównej	[164]	
Miller 2012			Publikacja dodatkowa do badania TEMSO	[165]	
O'Connor 2013			Publikacja dodatkowa do badania TEMSO	[166]	
Wolinsky 2013			Publikacja dodatkowa do badania TEMSO	[167]	
Chan 2015			Abstrakt do badania TEMSO	[168]	
Chan 2015			Poster do badania TEMSO	[169]	
Freedman 2012b			Abstrakt do badania TEMSO	[170]	
O'Connor 2010			Abstrakt do badania TEMSO	[171]	
Miller 2012			Abstrakt do badania TEMSO	[172]	
NCT00134563			Raport z clinicaltrials.gov	[173]	
<b>TFN vs IFNβ1a sc</b>			<b>TENERE</b>	Vermersch 2014	Publikacja główna
		Vermersch 2012		Abstrakt do badania TENERE	[175]
	NCT100883337	Raport z clinicaltrials.gov		[176]	

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.		
<b>Fumaran dimetylu</b>						
<b>DMF vs PLC</b>	<b>DEFINE</b>	Gold 2012	Publikacja główna	[177]		
		Gold 2012	Protokół do publikacji głównej	[177]		
		Arnold 2014a	Publikacja dodatkowa do badania DEFINE	[178]		
		Bar-Or 2013	Publikacja dodatkowa do badania DEFINE	[179]		
		Havrdova 2017b	Publikacja dodatkowa do badania DEFINE	[180]		
		Bar-Or 2012	Abstrakt do badania DEFINE	[181]		
		Giovannoni 2012c	Abstrakt do badania DEFINE	[182]		
		Giovannoni 2012c	Poster do badania DEFINE	[183]		
		Giovannoni 2012d	Abstrakt do badania DEFINE	[184]		
		Gold 2011	Abstrakt do badania DEFINE	[185]		
		NCT00420212	Raport z clinicaltrials.gov	[186]		
		<b>DMF vs GA20 vs PLC</b>	<b>CONFIRM</b>	Fox 2012b	Publikacja główna	[187]
				Fox 2012b	Protokół do publikacji głównej	[187]
Havrdova 2017b	Publikacja dodatkowa do badania CONFIRM			[180]		
Hutchinson 2013	Publikacja dodatkowa do badania CONFIRM			[188]		
Miller 2015	Publikacja dodatkowa do badania CONFIRM			[189]		
Fox 2012c	Abstrakt do badania CONFIRM			[190]		
Havrdova 2012a	Abstrakt do badania CONFIRM			[191]		
Havrdova 2012b	Abstrakt do badania CONFIRM			[192]		
Hutchinson 2012	Abstrakt do badania CONFIRM			[193]		
NCT00451451	Raport z clinicaltrials.gov			[194]		
<b>Octan glatirameru</b>						
<b>GA20 vs PLC</b>	<b>Bornstein 1987</b>	Bornstein 1987	Publikacja główna	[195]		
		<b>Copolymer 1 MS Study Group</b>	Johnson 1995	Publikacja główna	[196]	
	<b>European/Canadian GA Study</b>	Comi 2001	Publikacja główna	[197]		
		Wolinsky 2002	Publikacja dodatkowa do badania Comi 2001	[198]		
	<b>GATE</b>	Cohen 2015	Publikacja główna	[199]		
		Cohen 2015	Protokół do publikacji głównej	[199]		
		Cohen 2014	Abstrakt do badania GATE	[200]		
		Cohen 2014	Prezentacja do badania GATE	[201]		
		NCT01489254	Raport z clinicaltrials.gov	[202]		
		2011-000888-27	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[203]		
<b>GA40 vs PLC</b>	<b>GALA</b>	Khan 2013	Publikacja główna	[204]		
		Davis 2017	Publikacja dodatkowa do badania GALA	[205]		
		Rieckman 2013	Abstrakt do badania GALA	[206]		

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
GA20 vs IFNβ1a sc	REGARD	Mikol 2008	Publikacja główna	[207]
		NCT01034579	Raport z clinicaltrials.gov	[208]
GA20 vs IFNβ1a im	CombiRX	Lublin 2013	Publikacja główna	[209]
		Lindsey 2012	Publikacja dodatkowa do badania CombiRX	[210]
		NCT00211887	Raport z clinicaltrials.gov	[211]
		O'Connor 2009	Publikacja główna	[212]
GA20 vs IFNβ1b	BEYOND	91162	Raport firmy Bayer HealthCare	[213]
GA20 vs IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	Calabrese 2012	Calabrese 2012	Publikacja główna	[214]
<b>IFNβ</b>				
IFNβ1a im vs PLC	BRAVO	Vollmer 2014	Publikacja główna	[215]
		Vollmer 2011	Abstrakt do badania BRAVO	[216]
		MS-LAQ-302	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[217]
	MSCRG	Jacobs 1996	Publikacja główna	[218]
		Rudick 1997	Publikacja dodatkowa do badania MSCRG	[219]
		Simon 1998	Publikacja dodatkowa do badania MSCRG	[220]
	Ocrelizumab Phase II	Kappos 2011	Publikacja główna	[221]
		NCT00676715	Raport z clinicaltrials.gov	[222]
		Raport 1034917	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[223]
	IFNβ1a im vs IFNβ1a sc	EVIDENCE	Panitch 2002	Publikacja główna
Coyle 2017			Publ kacja dodatkowa do badania EVIDENCE	[225]
Panitch 2005			Publ kacja dodatkowa do badania EVIDENCE	[226]
Schwid 2007			Publ kacja dodatkowa do badania EVIDENCE	[227]
Coyle 2016			Abstrakt do badania EVIDENCE	[228]
Coyle 2015			Abstrakt do badania EVIDENCE	[229]
Coyle 2014			Abstrakt do badania EVIDENCE	[230]
Coyle 2014			Abstrakt do badania EVIDENCE	[231]
Fang 2015			Abstrakt do badania EVIDENCE	[232]
Reder 2016			Abstrakt do badania EVIDENCE	[233]
IFNβ1a im vs IFNβ1b	INCOMIN	Durelli 2002	Publikacja główna	[234]
		Barbero 2006	Publikacja dodatkowa do badania INCOMIN	[235]
	Stępień 2013	Stępień 2013	Publikacja główna	[236]
IFNβ1a sc vs PLC	PRISMS	Ebers 1998	Publikacja główna	[237]
		Li 1999	Publikacja dodatkowa do badania PRISMS	[238]
		Cascione 2014	Abstrakt do badania PRISMS	[239]
		Cascione 2015	Abstrakt do badania PRISMS	[240]
IFNβ1a sc IFNβ1a im vs IFNβ1b	Etamadifar 2006	Etamadifar 2006	Publikacja główna	[241]

Porównanie	Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
IFNβ1b vs PLC	IFNβ MS Study	Duquette 1993	Publikacja główna	[242]
		Paty 1993	Publikacja dodatkowa do badania IFNβ MS Study	[243]
		S bley 1995	Publikacja dodatkowa do badania IFNβ MS Study	[244]
PegIFNβ1a vs PLC	ADVANCE	Calabresi 2014	Publikacja główna	[245]
		Arnold 2014b	Publikacja dodatkowa do badania ADVANCE	[246]
		Newsome 2017	Publikacja dodatkowa do badania ADVANCE	[247]
		Calabresi 2013	Abstrakt do badania ADVANCE	[248]
		Calabresi 2013	Poster do badania ADVANCE	[249]
		Kieseier 2014	Abstrakt do badania ADVANCE	[250]
		Kieseier 2013	Abstrakt do badania ADVANCE	[251]
		Kieseier 2013	Poster do badania ADVANCE	[252]
		Newsome 2015	Abstrakt do badania ADVANCE	[253]
		Newsome 2014	Poster do badania ADVANCE	[254]
		NCT00906399	Raport z <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>	[255]

## ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

### C.1. Charakterystyka badań randomizowanych

#### C.1.1. ALEM vs IFN $\beta$

CAMMS223				
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ALEM w dwóch dawkach (12 mg i 24 mg) względem IFN $\beta$ 1a sc w leczeniu pacjentów z RRMS.				
NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA				
<ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-50 lat;</li> <li>RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>wystąpienie pierwszych objawów MS w okresie nie dłuższym niż 3 lata przed skringiem;</li> <li>wynik EDSS 0-3,0 pkt;</li> <li><math>\geq 2</math> klinicznie istotne rzuty MS w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li><math>\geq 1</math> zmiana GD+ w MRI wykonywanym co mies. w okresie 1-4 mies. przed rozpoczęciem badania.</li> </ol>				
NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA				
<ol style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie immunoterapii, innej niż steroidy, w tym leczenie IFN, IVIG, GA i MXN;</li> <li>istotne klinicznie choroby autoimmunologiczne (np. zapalna choroba jelit, cukrzyca, toczeń, ciężka astma) w wywiadzie;</li> <li>nowotwór tarczycy i inne nowotwory złośliwe (z nielicznymi wyjątkami) w wywiadzie;</li> <li>jakakolwiek niepełnosprawność nabyta na skutek przebytego urazu lub innej choroby, która w opinii badacza może wpływać na ocenę niepełnosprawności spowodowanej MS;</li> <li>wcześniejsze leczenie ALEM;</li> <li>anafilaksja po ekspozycji na humanizowane przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;</li> <li>niezdolność do wykonania MRI z gadolinem;</li> <li>istotna klinicznie choroba układowa lub inna choroba, która w opinii badacza naruszy bezpieczeństwo uczestników lub może zakłócać interpretację wyników;</li> <li>znana nietolerancja kortykosteroidów podawanych w pulsach, psychoza steroidowa w wywiadzie; nieleczona choroba psychiczna i próby samobójcze w wywiadzie.</li> </ol>				
POPULACJA	ALEM 12 mg	IFN $\beta$ 1a sc	Różnica między grupami	
Liczebność grupy	112 <sup>a</sup>	111		
Odsetek mężczyzn (%)	36	36		
Rasa (%)	kaukaska	91	90	
	inne	9	10	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	31,9 (8,0)	32,8 (8,8)		
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	bd	bd		
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)	1,9 (0,74)	1,9 (0,83)		
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)	bd	bd		
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów: średnia (SD)	bd	bd	
	Liczba rzutów (%)	0	2	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
		1	5	
		2	52	
	66			



CAMMS223			
	≥3	41	27
	<b>TAK (%)</b>	0	0
	<b>Liczba linii: średnia (SD)</b>	nd	nd
	<b>Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)</b>	nd	nd
<b>Wcześniejsze leczenie DMT</b>	<b>0</b>		
	<b>1</b>		
	<b>Liczba linii (%)</b>		
	<b>2</b>	nd	nd
	<b>3</b>		
	<b>≥4</b>		
SCHEMAT BADANIA			
<b>Schemat badania</b>	ALEM vs IFNβ1a sc; Układ: równoległy		
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	ALEM (Lemtrada) w dawce 12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni w pierwszym mies. i przez 3 kolejne dni w 12 i 24 <sup>b</sup> mies. (2 cykl, według oceny lekarza prowadzącego, jeśli CD4+, liczba komórek T wynosiła ≥100x10 <sup>6</sup> /litr).		
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	IFNβ1a (Rebif) sc w dawce 44 µg TIW przez 36 mies..		
<b>Kointerwencje</b>	Wszyscy pacjenci otrzymywali MP <i>iv</i> w dawce 1g przez pierwsze 3 dni badania, a następnie w 12 i 24 mies. Niektórzy pacjenci otrzymywali jednocześnie leki antyhistaminowe lub leki przeciwgorączkowe, w zależności od decyzji badacza.		
<b>Okres leczenia</b>	ALEM: 3 cykle w okresie do 24 tyg. Szczegóły opisane powyżej. IFNβ1a sc: 36 mies..		
<b>Okres obserwacji</b>	3 lata		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA		
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>		
<b>Randomizacja</b>	TAK (minimalizacja ze stratyfikacją)		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Niejasne		
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul>		
<b>Analiza wyników</b>	ITT <sup>a</sup>		
<b>Utrata z badania</b>	<p><u>ALEM, N = 113:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 6%, Przerwanie terapii: 12%, Przerwanie badania: 19%, <u>IFNβ1a sc, N = 111:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 4%, Przerwanie terapii: 37%, Przerwanie badania: 41%. Utrata z badania opisana prawidłowo</p>		
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)		
<b>Sponsor badania</b>	Genzyme and Bayer Schering Pharma		

**CAMMS223****Parametry podlegające ocenie w badaniu**

I-rzędowy pk: odsetek pacjentów z utrwaloną niepełnosprawnością/ czas do wystąpienia utrwalonej niepełnosprawności, odsetek pacjentów z nowym rzutem choroby.  
Pozostałe pk: odsetek pacjentów bez rzutu, zmiany w obrazie MRI, profil bezpieczeństwa,  
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 12.1

**KOMENTARZ**

Opisywana próba to badanie 3-ramienne (ALEM 12 mg vs ALEM 24 mg vs IFNβ1a sc) ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (ALEM 12 mg i IFNβ1a sc) opisane w tabeli.

- a) Do ramienia zrandomizowano 113 pacjentów, jednak u jednego z nich błędnie zdiagnozowano RRMS. Pacjent był chory na mózgową autosomalną arteriopatię i został włączony tylko do analizy bezpieczeństwa. Charakterystykę podano dla 112 pacjentów.  
b) 72% pacjentów nie otrzymało trzeciego cyklu leczenia z powodu wcześniejszego zakończenia badania z uwagi na profil bezpieczeństwa ALEM.

**CARE-MS-I**

Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ALEM i IFNβ1a sc w leczeniu RRMS.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA**

- wiek 18-50 lat;
- RRMS wg kryteriów McDonald'a;
- wystąpienie pierwszych objawów MS w okresie nie dłuższym niż 5 lat przed skринingiem;
- wynik EDSS 0,0-3,0 pkt;
- ≥2 klinicznie istotne rzuty MS w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, w tym ≥1 epizod w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania;
- zmiany w obrazowaniu mózgu z wykorzystaniem MRI odpowiadające MS.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA**

- postępująca postać MS;
- stosowanie wcześniejszej terapii MS, innej niż kortykosteroidy, np. ALEM, IFN, IVIG, GA, NAT czy MXN;
- stosowanie azatiopryny, CLB, cyklofosfamid, cyklosporyny A, MTX lub jakiegokolwiek środka immunosupresyjnego (wyłączając ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami);
- nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkami);
- znane zaburzenia krzepialności krwi;
- istotne klinicznie choroby autoimmunologiczne.

POPULACJA		ALEM	IFNβ1a sc	Różnica między grupami
Liczebność grupy <sup>a</sup>		376	187	
Odsetek mężczyzn (%)		35	35	
Rasa (%)	kaukaska	94	96	
	inne	6	4	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		33,0 (8,0)	33,2 (8,5)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		2,1 (1,4)	2,0 (1,3)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,0 (0,8)	2,0 (0,8)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		2,3 (5,1)	2,2 (4,9)	
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,8 (0,8)	1,8 (0,8)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)	0	2	
		1	39	
		2	45	
		≥3	15	
			2	

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

CARE-MS-I			
	TAK (%)	0	0
	Liczba linii: średnia (SD)	nd	nd
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	nd	nd
Wcześniejsze leczenie DMT		0	
		1	
	Liczba linii (%)	2	nd
		3	nd
		≥4	
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	ALEM vs IFNβ1a sc; Układ: równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	ALEM (Lemtrada) w dawce 12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni na początku badania i przez 3 kolejne dni w 12 mies.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IFNβ1a (Rebif) sc w dawce 44 µg TIW przez 24 mies.		
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali MP <i>iv</i> w dawce 1g przez pierwsze 3 dni badania, a następnie w 12 mies. Dodatkowo, pacjenci przyjmujący ALEM dostawali acyklowir w dawce 200 mg BID oraz 28 dni po cyklu ALEM. Niektórzy pacjenci otrzymywali jednocześnie leki antyhistaminowe lub leki przeciwgorączkowe, w zależności od decyzji badacza.		
Okres leczenia	ALEM: dwa cykle do 12 mies. Szczegóły opisane powyżej. IFNβ1a sc: 24 mies.		
Okres obserwacji	2 lata		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
Randomizacja	TAK, (IVRS ze stratyfikacją)		
Ukrycie kodu alokacji	TAK		
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> </ul>		
Analiza wyników	mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)		
Utrata z badania	<p><u>ALEM, N = 386:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3%;  Przerwanie terapii: 4%;  Przerwanie badania: 5%</p> <p><u>IFNβ1a sc, N = 195:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 4%;  Przerwanie terapii: 12%;  Przerwanie badania: 11%.  Utrata z badania opisana prawidłowo</p>		
Ocena błędów systematycznych wg Cochrane	Aneks C.3		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)		
Sponsor badania	Genzyme		

**CARE-MS-I****Parametry podlegające ocenie w badaniu**

I-rzędowy pk: odsetek pacjentów z niepełnosprawnością, odsetek pacjentów z nowym rzutem choroby.  
 Pozostałe pk: odsetek pacjentów wolnych od nowych rzutów ciągu 2 lat, zmiana wyniku EDSS oraz MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo  
 Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 13.1

**KOMENTARZ**

-

a) Do badania zrandomizowano 581 pacjentów (386 do grupy ALEM oraz 195 do grupy IFNβ1a sc). Charakterystykę wyjściową pacjentów podano dla populacji mITT (N=563), czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku.

**CARE-MS-II**

Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ALEM (w dwóch dawkach 12 mg i 24 mg) w porównaniu do IFNβ1a sc w leczeniu pacjentów z RRMS, u których nastąpił nawrót choroby.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA**

- wiek 18-55 lat;
- RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a;
- wystąpienie pierwszych objawów MS w okresie nie dłuższym niż 10 lat przed rozpoczęciem badania;
- wynik EDSS ≤5,0 pkt;
- ≥2 klinicznie istotne rzuty MS w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, w tym ≥1 epizod w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania;
- ≥1 rzut MS w trakcie ≥6 mies. terapii IFN beta lub GA;
- zmiany MRI mózgowia i rdzenia kręgowego spełniające kryteria zdefiniowane przez protokół.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA**

- postępująca postać MS;
- wcześniejsze leczenie ALEM;
- leczenie NAT, MTX, azatiopirymidami lub cyklosporyną w ciągu 6 mies. poprzedzających badanie;
- nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkami);
- liczba CD4+, CD8+, CD19+ oraz bezwzględna liczba neutrofilów mniejsza niż dolna granica normy podczas skriningu;
- znane zaburzenia krzepliwości krwi;
- istotnie klinicznie choroby autoimmunologiczne poza MS.

POPULACJA		ALEM 12 mg	IFNβ1a sc	Różnica między grupami
Liczebność grupy <sup>a</sup>		426	202	
Odsetek mężczyzn (%)		34	35	
Rasa (%)	kaukaska	90	93	
	inne	10	7	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		34,8 (8,4)	35,8 (8,8)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		4,5 (2,7)	4,7 (2,9)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,7 (1,3)	2,7 (1,2)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		2,3 (6,0)	2,1 (5,0)	
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,7 (0,9)	1,5 (0,8)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)	0	1	2
		1	50	53
		2	35	34
		≥3	14	11

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

CARE-MS-II			
	TAK (%)	100	100
	Liczba linii: średnia (SD)	1 (0,7)	1 (0,6)
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	35 (25,0)	36 (23,7)
Wcześniejsze leczenie DMT	0	0	0
	1	70	75
	Liczba linii (%)	22	20
	2	6	4
	3	3	<1
	≥4		
SUBPOPULACJA „highly active”			
	ALEM 12 mg	IFNβ1a sc	Różnica między grupami
	Liczebność grupy <sup>a</sup>	101	42
	Odsetek mężczyzn (%)	34	36
Rasa (%)	kaukaska	94	95
	inne	6	5
	Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	32,8 (7,7)	34,1 (8,7)
	Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	4,0 (2,7)	4,2 (2,6)
	Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)	2,6 (1,2)	2,7 (1,2)
	Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)	5,15 (6,20)	4,74 (7,01)
	Liczba rzutów: średnia (SD)	2,4 (0,8)	2,3 (0,5)
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)	0	bd
	1	bd	bd
	2	bd	bd
	≥3	bd	bd
	TAK (%)	100	100
	Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	32,6 (21,5)	32,6 (20,3)
Wcześniejsze leczenie DMT	0	bd	bd
	1	bd	bd
	Liczba linii (%)	bd	bd
	2	bd	bd
	3	bd	bd
	≥4	bd	bd
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	ALEM vs IFNβ1a sc; Układ: równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	ALEM w dawce 12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni na początku badania i przez 3 kolejne dni w 12 mies..		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IFNβ1a (Rebif) sc w dawce 44 µg TIW przez 24 mies.		

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

<b>CARE-MS-II</b>	
<b>Kointerwencje</b>	Pacjenci w grupie przyjmującej ALEM przyjmowali dodatkowo acyklowir w dawce 200 mg BID podczas leczenia ALEM i przez 28 dni po infuzji leku. Dodatkowo, podczas infuzji ALEM i IFNβ1a sc, pacjenci przyjmowali MP w dawce 1g, przez 3 kolejne dni. Dopuszczano stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych
<b>Okres leczenia</b>	ALEM: 2 cykle do 12 mies. Szczegóły opisane powyżej IFNβ1a sc: 24 mies.
<b>Okres obserwacji</b>	2 lata
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK, (IVRS ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)
<b>Utrata z badania</b>	<p><b>ALEM, N = 436:</b> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2%, Przerwanie terapii: 6%, Przerwanie badania: 5%.</p> <p><b>IFNβ1a sc, N = 231:</b> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 13%, Przerwanie terapii: 19%, Przerwanie badania: 24%.</p> <p>Utrata z badania opisana prawidłowo</p>
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Genzyme (Sanofi) and Bayer Schering Pharma
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<p>I-rzędowy pk: odsetek pacjentów z utrwaloną niepełnosprawnością, odsetek pacjentów z nowym rzutem choroby.</p> <p>Pozostałe pk: odsetek pacjentów wolnych od nowych rzutów ciągu 2 lat, zmiana wyniku EDSS oraz MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 13.1</p>

**KOMENTARZ**

Badanie było 3-ramienne (ALEM 14 mg vs ALEM 24 mg vs IFNβ1a sc) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (ALEM 12 mg i IFNβ1a sc) opisane w tabeli. 9 pacjentów zrandomizowanych do grupy ALEM 24 mg ostatecznie przyjmowało ALEM w dawce 12 mg. Pacjentów tych uwzględniono w grupie ALEM 12 mg w analizie bezpieczeństwa, natomiast w analizie skuteczności –w grupie ALEM 24 mg.

a) Do badania zrandomizowano 840 pacjentów (436 do grupy ALEM 12 mg oraz 173 do grupy IFNβ1a sc). Charakterystykę wyjściową pacjentów podano dla populacji mITT, czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku.

**C.1.2. FNG vs PLC**

<b>FREEDOMS</b>			
Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa FNG w dwóch różnych dawkach w porównaniu do PLC u pacjentów z RRMS.			
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>			
1. wiek 18-55 lat; 2. RRMS wg kryteriów McDonald'a; 3. $\geq 1$ udokumentowany rzut na rok przed rekrutacją lub $\geq 2$ udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach; 4. wynik EDSS $\leq 5,5$ pkt;			
<b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>			
1. rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed rozpoczęciem badania; 2. aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca; 3. immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie; 4. istotna klinicznie choroba systemowa; 5. stosowanie terapii IFN $\beta$ lub GA w ciągu 3 mies. przed randomizacją.			
POPULACJA	FNG 0,5 mg	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy	425	418	
Odsetek mężczyzn (%)	30	29	
Rasa (%)	kaukaska	bd	bd
	azjatycka	bd	bd
	inne	bd	bd
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	36,6 (8,8)	37,2 (8,6)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	8,0 (6,6)	8,1 (6,4)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)	2,3 (1,3)	2,5 (1,3)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)	1,6 (5,6)	1,3 (2,9)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów: średnia (SD)	1,5 (0,8)	1,4 (0,7)
		0	
	Liczba rzutów (%)	1	bd
		2	bd
		$\geq 3$	
Liczba rzutów: średnia (SD)	2,1 (1,1)	2,2 (1,2)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów: średnia (SD)	2,1 (1,1)	2,2 (1,2)
		0	
	Liczba rzutów (%)	1	bd
		2	bd
		$\geq 3$	
TAK (%)	43	40	
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd
	Liczba linii (%)	0	bd
		1	bd

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

<b>FREEDOMS</b>	
	2
	3
	≥4
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	FNG vs PLC; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	FNG <i>po</i> w dawce 0,5 mg OD
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję
<b>Kointerwencje</b>	Standardowa dawka kortykosteroidów (MP w dawce do 1000 mg/dobę przez 3-5 dni) w razie wystąpienia rzutu,
<b>Okres leczenia</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	24 mies.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK (metoda blokowa ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> <li>PLC imitujące ocenianą interwencję</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	ITT
<b>Utrata z badania</b>	<p style="text-align: center;"><u>FNG, N=425:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%;  Przerwanie terapii: 19%,  Przerwanie badania: 13%.</p> <p style="text-align: center;"><u>PLC, N=418:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%;  Przerwanie terapii: 28%,  Przerwanie badania: 21%.  Utrata z badania opisana prawidłowo</p>
<b>Ocena błędów systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharma
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 1 roku. Pozostałe pk: Czas do progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 mies., czas do wystąpienia pierwszego rzutu, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym, zmiana wyniku EDSS oraz MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo, utrata z badania. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 12.0
<b>KOMENTARZ</b>	
Badanie było 3-ramienne (FNG 1,25 mg vs FNG 0,5 mg vs PLC), ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona opisane (FNG 0,5 mg i PLC) w tabeli.	



**FREEDOMS II**

Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania FNG (w dwóch dawkach 1,25 mg i 0,5 mg) w porównaniu PLC u pacjentów z RRMS.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA**

1. wiek 18-55 lat;
2. RRMS wg kryteriów McDonald'a;
3.  $\geq 1$  udokumentowany rzut na rok przed rekrutacją lub  $\geq 2$  udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach;
4. wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;
5. brak nowego rzutu i leczenia kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed randomizacją;
6. pacjenci nieleczeni oraz wcześniej leczeni, jeśli terapia IFN $\beta$  lub GA została zakończona na  $\geq 3$  mies. a NAT  $\geq 6$  mies. przed randomizacją.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA**

1. aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca;
2. nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkami);
3. wybrane choroby serca, płuc lub wątroby;
4. immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie;
5. inna, istotna klinicznie choroba systemowa.

POPULACJA		FNG 0,5 mg	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy		358	355	
Odsetek mężczyzn (%)		23	19	
Rasa (%)	kaukaska			
	azjatycka	bd	bd	
	inne			
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		40,6 (8,4)	40,1 (8,4)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		10,4 (8,0)	10,6 (7,9)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,4 (1,3)	2,4 (1,3)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		1,3 (3,4)	1,2 (3,2)	
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,4 (0,9)	1,5 (0,9)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	0			Brak danych na temat różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów.
	Liczba rzutów (%)	bd	bd	
	1			
	2			
	$\geq 3$			
Liczba rzutów: średnia (SD)		2,2 (1,4)	2,2 (1,5)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	0			
	Liczba rzutów (%)	bd	bd	
	1			
	2			
	$\geq 3$			
TAK (%)		74	73	
Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd	
Wcześniejsze leczenie DMT	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd	
	Liczba linii (%)	0	bd	
	1	bd	bd	

<b>FREEDOMS II</b>	
<u>2</u>	
<u>3</u>	
$\geq 4$	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	FNG vs PLC; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	FNG <i>po</i> w dawce 0,5 mg podawany OD
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję
<b>Kointerwencje</b>	Kortykosteroidy w przypadku rzutu
<b>Okres leczenia</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	24 mies.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK, (komputerowa ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> <li>PLC imitujące ocenianą interwencję</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	ITT
<b>Utrata z badania</b>	<p style="text-align: center;"><u>FNG, N=358:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%,  Przerwanie terapii: 32%  Przerwanie badania: 24%.</p> <p style="text-align: center;"><u>PLC, N=355:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%,  Przerwanie terapii: 35%,  Przerwanie badania: 28%.</p> <p style="text-align: center;">Utrata z badania opisana prawidłowo</p>
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharma
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<p>I-rzędowy pk: Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 2lat.  Pozostałe pk: Częstość występowania rzutów choroby w ciągu całego okresu badania, zmiana MRI, odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności, odsetek pacjentów wolnych od rzutów, zmiana wyniku MSFC, jakość życia (EQ-5D, PRIMUS), zmęczenie (mFIS), bezpieczeństwo, utrata z badania.  Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA</p>
<b>KOMENTARZ</b>	
Badanie było 3-ramienne (FNG 1,25 mg vs FNG 0,5 mg vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona opisane (FNG 0,5 mg i PLC) w tabeli.	

**Japanese Phase II Study**

Randomizowane, wielośrodkowe badanie II fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania FNG w dwóch różnych dawkach (0,5 mg i 1,25 mg) w porównaniu do PLC u pacjentów z rzutową postacią MS.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA**

1. wiek 18-60 lat;
2. rzutową postacią MS wg kryteriów McDonald'a;
3.  $\geq 1$  udokumentowany rzut w ciągu rok przed rekrutacją lub  $\geq 2$  udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach lub  $\geq 1$  zmiana T1 wzmocniona GD w ciągu 30 dni przed skринingiem;
4.  $\geq 1$  zmiana T2 MRI;
5. wynik EDSS 0,0-6 pkt.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA**

1. pacjenci z pierwotnie progresywną postacią MS;
2. pacjenci z zespołem Devica oraz ze zmianami w obszarze rdzenia kręgowego w trzech segmentach;
3. nowotwór złośliwy, choroba serca lub płuc, cukrzyca, obrzęk płamki żółtej, aktywna infekcja, immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie;
4. rzut choroby i/lub leczenie kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed randomizacją;
5. istotna klinicznie choroba systemowa;
6. terapia CLB, cyklofosamidem, MXN lub leczenie immunosupresyjne bądź IG w ciągu 6 mies. przed randomizacją;
7. przyjmowanie IFN $\beta$  lub plazmafereza immunoabsorpcja w ciągu 3 mies. przed randomizacją.

POPULACJA		FNG 0,5 mg	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy		57	57	
Odsetek mężczyzn (%)		30	32	
Rasa (%)	kaukaska	0	0	
	azjatycka <sup>a</sup>	100	100	
	inne	0	0	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		35,0 (9,0)	35,0 (8,9)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		8,2 (6,8)	8,2 (7,3)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,3 (1,9)	2,1 (1,7)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		1,2 (2,1)	1,6 (3,1)	
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,4 (1,0)	1,7 (1,6)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)			
	0			
	1			
	2	bd	bd	
	$\geq 3$			
Liczba rzutów: średnia (SD)		2,2 (1,4)	2,8 (3,0)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów (%)			
	0			
	1			
	2	bd	bd	
	$\geq 3$			
TAK (%)		bd	bd	
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd	
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd	

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

Japanese Phase II Study			
Liczba linii (%)	0		
	1		
	2	bd	bd
	3		
	≥4		
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	FNG vs PLC; Układ: równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	FNG <i>po</i> w dawce 0,5 mg podawany OD,		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję		
Kointerwencje	MP <i>po</i> w dawce do 1000 mg/dobę przez 3-5 dni w przypadku wystąpienia rzutu bez możliwości zmniejszenia dawki.		
Okres leczenia			
Okres obserwacji	6 mies.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
Randomizacja	TAK (komputerowa ze stratyfikacją)		
Ukrycie kodu alokacji	TAK		
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> </ul> PLC imitujące ocenianą interwencję		
Analiza wyników	Skuteczność (MRI): mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku oraz dla których był dostępny ≥1 wyn k badania MRI wykonanego w 3 mies. po rozpoczęciu badania lub później) Skuteczność (pozostałe pk) i bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)		
Utrata z badania	FNG, N=57: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%, Przerwanie terapii: 16%, Przerwanie badania: 16%. PLC, N=57: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%, Przerwanie terapii: 11%, Przerwanie badania: 11%. Utrata z badania opisana prawidłowo		
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)		
Sponsor badania	Novartis Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: odsetek pacjentów wolnych od zmian wzmocnionych GD w mies. 3 i 6. Pozostałe pk: odsetek pacjentów wolnych od rzutów, zmiany MRI, prawdopodobieństwo nowego rzutu, profil bezpieczeństwa Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 13.0		
KOMENTARZ			
Badanie było 3-ramienne (FNG 0,5 mg vs FNG 1,25 mg vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (FNG 0,5 mg i PLC) opisane w tabeli.			

a) Badanie przeprowadzono w Japonii, dlatego założono że 100% populacji stanowi rasa azjatycka.

**C.1.3. FNG vs IFN $\beta$** 

<b>GOLDEN</b>				
Randomizowane, wielośrodkowe badanie IV fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania FNG względem IFN $\beta$ 1b w leczeniu RRMS.				
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-60 lat;</li> <li>RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a;</li> <li>EDSS 0,0-5,0 pkt;</li> <li>1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku lub 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, jeśli wykazano zmiany w badaniu MRI wykonanym w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>pacjenci z zaburzeniami poznawczymi potwierdzonymi podczas badań skринingowych.</li> </ol>				
<b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>pacjenci stosujący wielotygodniową terapię IFN (IFN<math>\beta</math>1a/b) z niezadowolającą odpowiedzią na leczenie;</li> <li>pacjenci z wysoce aktywnymi postaciami MS;</li> <li>pacjenci z istotną klinicznie depresją wg DSM-IV (aktualnie lub w wywiadzie);</li> <li>pacjenci, u których stwierdzono przewlekłą chorobę układu odpornościowego, inną niż MS (np. zespół niedoboru odporności) w wywiadzie.</li> </ol>				
<b>POPULACJA</b>		<b>FNG 0,5mg</b>	<b>IFN<math>\beta</math>1b</b>	<b>Różnica między grupami</b>
Liczebność grupy <sup>a</sup>		80	28	nd
Odsetek mężczyzn (%)		29	32	p=0,74
Rasa (%)	kaukaska <sup>b</sup>	99	100	bd
	inne	1	0	bd
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		40,2 (9,1)	37,6 (9,3)	p=0,22
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		5,0 (6,7)	4,7 (6,5)	p=0,50
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,8 (1,3)	2,1 (1,1)	p=0,02
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		bd	bd	nd
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,5 (0,8)	1,2 (0,5)	p=0,12
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)			
	0			
	1	bd	bd	nd
	2			
	≥3			
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,9 (0,8)	1,5 (0,8)	p=0,02
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów (%)			
	0			
	1	bd	bd	nd
	2			
	≥3			
TAK (%)		52	46	p=0,58
Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd	nd
Wcześniejsze leczenie DMT	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd	nd
	Liczba linii (%)			
	0	bd	bd	nd
	1			

<b>GOLDEN</b>	
	2
	3
	≥4
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	FNG vs IFNβ1b; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	FNG (Gilenya) po w dawce 0,5 mg OD
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	IFNβ1b sc w dawce 250 µg EOD
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres leczenia</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	18 mies.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK (brak opisu metody)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Niejasne
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku oraz jest dla nich dostępny ≥1 wynik post-baseline); Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku).
<b>Utrata z badania</b>	FNG: 9/106 (8%), IFNβ1b: 21/51 (41%); przyczyny utraty opisane prawidłowo
<b>Ocena błędów systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Włochy i Niemcy)
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharmaceuticals
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowe pk: zmiana wyników testów neuropsychologicznych SRT-LTS, SRT-CLTR, SPART, SDMT, PASAT 3, PASAT 2, SRT-D, SPART-D, WLG, DKEFS. Pozostałe pk: zmiany w obrazie MRI, jakość życia, roczna częstość rzutów, pacjenci bez rzutów, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 13.1
<b>KOMENTARZ</b>	

- a) Charakterystyka podana dla populacji mITT. Do badania zrandomizowano 106 pacjentów do grupy FNG oraz 51 pacjentów do grupy IFNβ1b. Charakterystykę wyjściową podano dla pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik post-baseline bez istotnego naruszenia protokołu.
- b) Dane dla populacji bezpieczeństwa.

## TRANSFORMS

Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa FNG w dwóch różnych dawkach w porównaniu do INFβ1a u pacjentów z RRMS.

## KRYTERIA WŁĄCZENIA

- wiek 18-55 lat;
- RRMS wg kryteriów McDonald'a;
- ≥1 udokumentowany rzut na rok przed włączeniem do badania lub ≥2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach;
- wynik EDSS 0,0-5,5 pkt.

## KRYTERIA WYKLUCZENIA

- rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed włączeniem do badania;
- aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca;
- immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie;
- inna, istotnie kliniczna choroba systemowa.

Dodatkowo autorzy badania zaznaczyli, iż wcześniejsza terapia IFN lub GA nie stanowiła kryterium wykluczenia z badania.

POPULACJA		FNG 0,5 mg	INFβ1a im	Różnica między grupami
Liczebność grupy		431	435	
Odsetek mężczyzn (%)		35	32	
Rasa (%)	kaukaska	94	94	
	inne	6	6	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		36,7 (8,8)	36,0 (8,3)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		7,5 (6,2)	7,4 (6,3)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,2 (1,3)	2,2 (1,3)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		1,0 (2,8)	1,1 (2,8)	
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,5 (1,2)	1,5 (0,8)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)			
	0			
	1	bd	bd	
	2			
	≥3			
Liczba rzutów: średnia (SD)		2,3 (2,2)	2,3 (1,2)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów (%)			
	0			
	1	bd	bd	
	2			
	≥3			
TAK (%)		55	56	
Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		bd	bd	
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii (%)			
	0			
	1	bd	bd	
	2			
	3			

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

<b>TRANSFORMS</b>	
<b>≥4</b>	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	FNG vs INFβ1a; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	FNG <i>po</i> w dawce 0,5 mg OD,
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	INFβ1a (Avonex) <i>im</i> w dawce 30 µg OW
<b>Kointerwencje</b>	Standardowa dawka kortykosteroidów (MP w dawce do 1000 mg/dobę przez 3-5 dni) w razie wystąpienia rzutu.
<b>Okres leczenia</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	12 mies.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK, (metodą blokową (IVRS) ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> </ul> PLC imitujące ocenianą interwencję – metoda <i>double-dummy</i>
<b>Analiza wyników</b>	mITT: do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku (skuteczność i bezpieczeństwo)
<b>Utrata z badania</b>	<p style="text-align: center;"><u>FNG, N=431:</u>            Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: &lt;1%,            Przerwanie terapii: 10%,            Przerwanie badania: 8%.</p> <p style="text-align: center;"><u>INFβ1a, N=435:</u>            Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1%,            Przerwanie terapii: 12%,            Przerwanie badania: 11%.</p> Utrata z badania opisana prawidłowo
<b>Ocena błędów systematycznych wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharma
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Roczna częstość rzutów, Pozostałe pk: czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności, jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym, progresja choroby wg. EDSS, zmiana wyniku EDSS i MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 11.1
<b>KOMENTARZ</b>	
Badanie było 3-ramienne (FNG 0,5 mg vs FNG 1,25 mg vs INFβ1a) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (FNG 0,5 mg, INFβ1a ) opisane w tabeli.	



**C.1.4. NAT vs PLC**

<b>AFFIRM</b>				
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NAT i PLC u pacjentów z rzutową postacią MS.				
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>				
1. wiek 18-50 lat; 2. rzutowa postać MS wg kryteriów McDonald'a; 3. wynik EDSS 0,0-5 pkt; 4. zmiany w badaniu MRI odpowiadające obrazowi MS; 5. $\geq 1$ rzut choroby w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania.				
<b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>				
1. postacię SM: PPSM, SPSM, PRSM; 2. rzut w okresie 50 dni przed podaniem interwencji w badaniu; 3. terapia cyklofosfamidem lub MTX w ciągu roku przed badaniem; 4. terapia IFN $\beta$ , GA, cyklosporyną, azatiopryną, MTX lub IVIG w okresie 6 mies. przed badaniem; 5. terapia IFN $\beta$ , GA lub ich kombinacją przez okres dłuższy niż 6 mies.				
<b>POPULACJA</b>		<b>NAT</b>	<b>PLC</b>	<b>Różnica między grupami</b>
<b>Liczebność grupy</b>		627	315	ND
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>		28	33	0,144
<b>Rasa (%)</b>	<b>kaukaska</b>	96	94	0,126
	<b>inne</b>	4	6	
<b>Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)</b>		35,6 (8,5)	36,7 (7,8)	0,056
<b>Czas trwania choroby w latach: mediana (zakres)</b>		5,0 (0-34)	6,0 (0-33)	0,511
<b>Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)</b>		2,3 (1,2)	2,3 (1,2)	0,784
<b>Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)</b>		2,2 (4,7)	2,0 (4,8)	0,551
<b>Liczba rzutów: średnia (SD)</b>		1,5 (0,9)	1,5 (0,8)	0,640
<b>Rzuty w ciągu ostatniego roku</b>	<b>Liczba rzutów (%)</b>	<b>0</b>	<1	2
		<b>1</b>	59	57
		<b>2</b>	31	32
		<b><math>\geq 3</math></b>	9	9
<b>TAK (%)</b>		0	0	nd
<b>Liczba linii: średnia (SD)</b>		nd	nd	nd
<b>Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)</b>		nd	nd	nd
<b>Wcześniejsze leczenie DMT</b>	<b>Liczba linii (%)</b>	<b>0</b>		
		<b>1</b>		
		<b>2</b>	nd	nd
		<b>3</b>		
		<b><math>\geq 4</math></b>		
<b>SCHEMAT BADANIA</b>				
<b>Schemat badania</b>		NAT vs PLC; Układ: równoległy		

<b>AFFIRM</b>		
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	NAT <i>iv</i> w dawce 300 mg raz na 4 tyg.	
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	PLC <i>iv</i>	
<b>Kointerwencje</b>	MP w przypadku rzutu (1000 mg/dobę przez 3-5 dni). Pacjenci z utrzymującą się progresją choroby przez 12 tyg. mogli otrzymać dodatkowo inne leczenie MS.	
<b>Okres leczenia</b>	Do 116 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	120 tyg. (2 lata)	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Randomizacja</b>	TAK (komputerowa ze stratyfikacją metodą blokową)	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK	
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul> Brak opisu metody	
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku	
<b>Utrata z badania</b>	NAT, N=627: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%, Przerwanie terapii: 12%, Przerwanie badania: 8%. PLC, N=315: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1%, Przerwanie terapii: 15%, Przerwanie badania: 11%. Utrata z badania opisana prawidłowo	
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)	
<b>Sponsor badania</b>	Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<b>Po roku</b>	I-rzędowy pk: Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby. II-rzędowe pk: Zmiany MRI, odsetek pacjentów bez rzutów choroby
	<b>Po 2 latach</b>	I-rzędowy pk: Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o $\geq 1$ pkt z wartości wyjściowej $\geq 1$ pkt lub o $\geq 1,5$ pkt. z wartości wyjściowej 0 pkt). II-rzędowe pk: częstość występowania klinicznie istotnych rzutów, zmiany w obrazach MRI, progresja niepełnosprawności mierzona za pomocą MSFC.
	<b>Pozostałe pk</b>	Jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym, bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony), aktywność choroby, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd.
<b>KOMENTARZ</b>		
–		

## Saida 2017

Randomizowane, wieloośrodkowe III fazy, początkowo zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NAT w porównaniu do PLC u pacjentów z RRMS.

## KRYTERIA WŁĄCZENIA

- wiek 18-65 lat;
- RRMS wg kryteriów McDonald'a;
- wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;
- ≥1 rzut choroby w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania;
- brak jednoczesnego leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego (w tym IFNβ i kortykosteroidy systemowe);
- ≥3 zmiany T2 utożsamiane z MS w MRI wykonanym w ciągu ostatniego roku przed skринingiem lub w trakcie skринingu oraz ≥1 zmiana MS w MRI wykonanym w ciągu 7 dni kalendarzowych przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.

## NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA

- zaostrenie MS w ciągu 30 dni przed rekrutacją;
- inne choroby o podłożu neurologicznym, w tym pierwotnie i wtórnie progresywne MS, zespół Devica, choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia, obecność przeciwciał anty-AQP4;
- wcześniejsze leczenie NAT, dowolnym białkiem mysim lub jakimkolwiek innym terapeutycznym przeciwciałem monoklonalnym;
- wcześniejsze całkowite naświetlenie limfoidalne, stosowanie CLB, stosowanie szczepionek z komórek T receptorów komórek T;
- terapia lekami immunosupresyjnymi (np. azatiopryną, cyklofosfamidem, MTX i FNG) w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania lub MXN i cyklosporyną w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania;
- terapia IVIG, plazmaferaza lub cytaferaza stosowana w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;
- terapia lekami immunomodulującymi (IFNβ lub GA) w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- stosowanie dożylnych kortykosteroidów, kortykosteroidów systemowych, 4-aminopirydyną lub produktów pokrewnych w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania.

POPULACJA		NAT	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy		47	47	
Odsetek mężczyzn (%)		28	32	
Rasa (%)	azjatycka	100	100	
	inne	0	0	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		37,7 (8,6)	35,1 (8,2)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD) <sup>a</sup>		8,7 (5,7)	6,8 (5,5)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,5 (1,6)	2,1 (1,5)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		0,9 (2,7)	0,7 (1,9)	Brak danych na temat różnicy pomiędzy grupami.
Liczba rzutów: średnia (SD)		2,0 (1,2)	1,9 (1,0)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	0			
	Liczba rzutów (%)	1	bd	
	2		bd	
	≥3			
TAK (%)		91	85	
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd	
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd	

Saida 2017			
	0		
	1		
Liczba linii (%)	2	bd	bd
	3		
	≥4		
SCHEMAT BADANIA	SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	NAT vs PLC; Układ: równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	NAT <i>iv</i> w dawce 300 mg przez 60 min raz na 4 tyg.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC <i>iv</i>		
Kointerwencje	Kortykosteroidy w przypadku wystąpienia rzutu		
Okres leczenia	24 tyg.		
Okres obserwacji			
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
Randomizacja	TAK, komputerowa ze stratyfikacją		
Ukrycie kodu alokacji	TAK		
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> <li>• badacze: TAK</li> </ul> Brak opisu metody		
Analiza wyników	ITT		
Utrata z badania	NAT, N=47: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%, Przerwanie terapii: 9%, Przerwanie badania: 9%. PLC, N=47: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%, Przerwanie terapii: 2%, Przerwanie badania: 2%. Utrata z badania opisana prawidłowo		
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)		
Sponsor badania	Biogen		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: Liczba nowych aktywnych zmian GD w ciągu 24 tyg. II-rzędowe pk: roczna częstość rzutów, zmiany w MRI, odsetek pacjentów bez rzutu, VAS, bezpieczeństwo. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 13.1		
KOMENTARZ			
Badanie zostało podzielone na dwie części (A i B), przy czym w części A badano parametry farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo w grupie NAT, dlatego nie została ona uwzględniona w niniejszej analizie.			

a) Czas od diagnozy choroby w grupie NAT wynosił średnia (SD): 5,9 (5,0) a w grupie PLC: 5,1 (4,9) lat.

## C.1.5. TFN vs PLC

TEMSO			
Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TFN w porównaniu do PLC w leczeniu pacjentów z rzutową postacią MS.			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
<ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-55 lat;</li> <li>rzutowa postać MS wg kryterium McDonald'a;</li> <li>Wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;</li> <li>≥1 udokumentowany rzuty MS w okresie roku przed rozpoczęciem badania lub ≥2 udokumentowane rzuty w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>brak nowego rzutu choroby w ciągu 60 dni przed randomizacją;</li> <li>pacjenci stabilni klinicznie w ciągu 30 dni przed randomizacją (w tym nieleczeni ACTH lub systemową terapią sterydową).</li> </ol>			
NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA			
<ol style="list-style-type: none"> <li>istotnie kliniczna choroba sercowo-naczyniowa, wątroby, neurologiczna, układu wewnątrzwydzielniczego lub inna poważna choroba neurologiczna;</li> <li>istotnie zaburzona funkcja szpiku kostnego;</li> <li>stosowanie MXN, CLB lub inne terapie immunosupresyjne (takie jak azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, MTX lub mykofenolan) przed rozpoczęciem badania.</li> </ol>			
POPULACJA	TFN 14 mg	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy	359	363	
Odsetek mężczyzn (%)	29	24	
Rasa (%)	kaukaska	97	98
	inne	3	2
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	37,8 (8,2)	38,4 (9,0)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	8,7 (6,7)	8,6 (7,1)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)	2,7 (1,2)	2,7 (1,3)	
Liczba zmian wzmacnionych GD: średnia (SD) <sup>a</sup>	1,8 (5,2)	1,7 (3,6)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów: średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,4 (0,7)
		0	
	Liczba rzutów (%)	1	bd
		2	bd
		≥3	
	Liczba rzutów: średnia (SD)	2,2 (1,0)	2,2 (1,0)
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat		0	
	Liczba rzutów (%)	1	bd
		2	bd
		≥3	
		TAK (%)	28
Wcześniejsze leczenie DMT <sup>b</sup>	Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd
	Liczba linii	0	bd

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

TEMSO	
(%)	1
	2
	3
	≥4
SCHEMAT BADANIA	
Schemat badania	TFN vs PLC; Układ: równoległy
Schemat leczenia w grupie badanej	TFN <i>po</i> w dawce 14 mg OD
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC <i>po</i>
Kointerwencje	Kortykosteroidy <i>iv</i> w przypadku wystąpienia rzutu (MP w dawce 1 g OD przez 3-5 dni)
Okres leczenia	
Okres obserwacji	108 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK (metodą blokową ze stratyfikacją)
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: bd</li> </ul> Brak opisu metody
Analiza wyników	mITT (do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku)
Utrata z badania	<p><u>TFN 14 mg, N=359:</u>            Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: &lt;1%,            Przerwanie terapii: 26%,            Przerwanie badania: 27%.</p> <p><u>PLC, N=363:</u>            Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%,            Przerwanie terapii: 29%,            Przerwanie badania: 29%.</p> Utrata z badania opisana prawidłowo
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Sanofi-Aventis
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: roczna częstość rzutów Pozostałe pk: zmiany w obrazie MRI, zmiana punktacji w skali FIS, EDSS, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 13.0
KOMENTARZ	
Badanie było 3-ramienne (TFN 7 mg vs TFN 14 mg vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (TFN 14 mg i PLC) opisane w tabeli.	

a) Dane nie były dostępne dla 4 pacjentów w grupie TFN oraz 4 pacjentów w grupie PLC.

b) W ciągu ostatnich 2 lat.

**Teri in MS**

Randomizowane, wielośrodkowe badanie fazy II, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TFN w porównaniu do PLC w leczeniu MS.

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

- wiek 18-65 lat;
- potwierdzona klinicznie MS;
- wynik EDSS 0-6 pkt;
- ≥2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat, w tym jeden rzut w ciągu ostatniego roku.

**KRYTERIA WYKLUCZENIA**

- wcześniejsza terapia IFN,  $\gamma$ -globuliną, GA lub terapią immunomodulującą (z wyjątkiem kortykosteroidów) w ciągu 4 mies. przed rozpoczęciem badania.

POPULACJA		TFN 14 mg	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy		57	61	
Odsetek mężczyzn (%)		21	33	
Rasa (%)	kaukaska	bd	bd	
	azjatycka	bd	bd	
	inne	bd	bd	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		40,1 (9,1)	39,2 (8,7)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD) <sup>a</sup>		8,5 (7,1)	8,6 (7,9)	
Wynik w skali EDSS w punktach: mediana (zakres)		2,0 (0-6,5)	2,5 (0-6)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SE)		2,3 (0,6)	2,1 (0,6)	
Liczba rzutów: mediana (zakres)		1 (0-3)	1 (0-3)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)			
	0			
	1	bd	bd	
	2			
	≥3			
Liczba rzutów: mediana (zakres)		3 (2-6)	3 (1-9)	
Rzuty w ciągu ostatnich 3 lat	Liczba rzutów (%)			
	0			
	1	bd	bd	
	2			
	≥3			
TAK (%)		bd	bd	
Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		bd	bd	
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii (%)			
	0			
	1	bd	bd	
	2			
		3		

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

Teri in MS	
$\geq 4$	
SCHEMAT BADANIA	
Schemat badania	TFN vs PLC; Układ: równoległy
Schemat leczenia w grupie badanej	TFN <i>po</i> w dawce 14 mg OD
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC <i>po</i> w schemacie takim samym jak TFN
Kointerwencje	Kortykosteroidy w przypadku wystąpienia rzutu
Okres leczenia	
Okres obserwacji	36 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK (brak opisu metody)
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> <li>PLC imitujące ocenianą interwencję</li> </ul>
Analiza wyników	Skuteczność: ITT oraz mITT dla wyników MRI (wszyscy pacjenci, dla których jest dostępny $\geq 1$ wyniki MRI) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku)
Utrata z badania	<u>TFN: 12/57 (21%), PLC: 4/61 (7%).</u> Utrata opisana prawidłowo
Ocena błędów systematycznych wg Cochrane	Aneks C.3
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada, Francja)
Sponsor badania	Sanofi-Aventis
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: skumulowana liczba nowych zmiany w obrazie MRI Pozostałe pk: roczna częstość rzutów, liczba pacjentów z rzutami choroby, liczba nowych rzutów, niepełnosprawność wg EDSS. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd
KOMENTARZ	
Badanie było 3-ramienne (TFN 14 mg vs TFN 7 mg vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (TFN 14 mg i PLC) opisane w tabeli.	
a) Podano czas trwania choroby, natomiast czas od diagnozy choroby wynosił (średnia (SD) w latach w grupie TFN 14 mg – 5,4 (6,2) a w grupie PLC 4,4 (5,7).	
TOWER	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TFN w porównaniu do PLC w leczeniu pacjentów z rzutową postacią MS.	
NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. wiek 18-55 lat;</li> <li>2. rzutowa postać MS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>3. wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;</li> <li>4. <math>\geq 1</math> udokumentowany rzuty MS w ciągu roku przed rozpoczęciem badania lub <math>\geq 2</math> udokumentowane rzuty w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>5. pacjenci bez rzutu w ciągu 30 dni przed randomizacją.</li> </ol>	



## TOWER

## NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA

1. istotne klinicznie choroby inne niż MS, utrudniające prowadzenie badania zgonie z protokołem lub interpretację wyników;
2. rzut w ciągu 30 dni poprzedzających randomizację;
3. stosowanie ACTH lub korytkosteroidów systemowych w ciągu 2 tyg. przed randomizacją;
4. stosowanie terapii cytokinami, GA lub IVIG obecnie lub w okresie 3 mies. przed randomizacją;
5. wcześniejsze lub równoczesne stosowanie NAT, CLB, MXN lub innych leków immunosupresyjnych takich jak azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, MTX lub mykofenolan;
6. wcześniejsze leczenie TER oraz wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leflunomidu lub nadwrażliwość na którykolwiek z pozostałych składników badanego leku;
7. stosowanie badanego leku w ciągu 6 mies., IFN w ciągu 3 mies. oraz cholestyraminy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją.

POPULACJA		TFN 14 mg	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy		372	389	
Odsetek mężczyzn (%)		31	30	
Rasa (%)	kaukaska	84	82	
	azjatycka	13	15	
	inne	3	3	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		38,2 (9,4)	38,1 (9,1)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD) <sup>a</sup>		8,2 (6,7)	7,6 (6,7)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,7 (1,4)	2,7 (1,4)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		bd	bd	
Rzuty w ciągu ostatniego roku <sup>b</sup>	Liczba rzutów: średnia (SD)		1,4 (0,7)	1,4 (0,8)
	Liczba rzutów (%)	0		
		1	bd	bd
		2		
		≥3		
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,4 (0,7)	2,1 (1,1)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat <sup>c</sup>	Liczba rzutów: średnia (SD)		1,4 (0,7)	2,1 (1,1)
	Liczba rzutów (%)	0		
		1	bd	bd
		2		
		≥3		
TAK (%)		34	35	
Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		bd	bd	
Wcześniejsze leczenie DMT <sup>d</sup>	Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd
	Liczba linii (%)	0		
		1		
		2	bd	bd
		3		
≥4				

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

<b>TOWER</b>	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	TFN vs PLC; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	TFN <i>po</i> w dawce 14 mg OD
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	PLC imitujące ocenianą interwencję
<b>Kointerwencje</b>	Kortykosteroidy <i>iv</i> w przypadku wystąpienia rzutu (MP w dawce 1 g OD przez 3-5 dni)
<b>Okres leczenia</b>	48-152 tyg. (48 tyg. od randomizacji ostatniego pacjenta)
<b>Okres obserwacji</b>	174 tyg.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK, (metoda blokowa ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: bd</li> <li>PLC imitujące ocenianą interwencję</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	mITT (do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku)
<b>Utrata z badania</b>	<p style="text-align: center;"><u>TFN 14 mg, N=372:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: &lt;1%,  Przerwanie terapii: 34%,  Przerwanie badania: 34%.</p> <p style="text-align: center;"><u>PLC, N=389:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: &lt;1%,  Przerwanie terapii: 32%,  Przerwanie badania: 32%  Utrata z badania opisana prawidłowo</p>
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Genzyme (Sanofi)
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: roczna częstość rzutów choroby; Pozostałe pk: czas do wystąpienia utrwalonej niepełnosprawności, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, odsetek pacjentów wolnych od rzutów, odsetek pacjentów bez progresji niepełnosprawności, zmiana punktacji w skali FIS i EDSS, SF-36, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 18.0
<b>KOMENTARZ</b>	
Badanie było 3-ramienne (TFN 7 mg vs TFN 14 mg vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (TFN 14 mg i PLC) opisane w tabeli.	

- a) Dane nie były dostępne dla jednego pacjenta w grupie TFN 14 mg.  
b) Dane nie były dostępne dla jednego pacjenta w grupie TFN 14 mg oraz dla jednego w grupie PLC.  
c) Dane nie były dostępne dla dwóch pacjentów w grupie TFN 14 mg.  
d) W ciągu ostatnich 2 lat.

**C.1.6. TFN vs IFN $\beta$** 

<b>TENERE</b>				
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TFN w porównaniu do IFN $\beta$ 1a sc w leczeniu pacjentów z rzutową postacią MS.				
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math>18 lat;</li> <li>rzutowa postać MS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;</li> <li>pacjenci bez rzutu w ciągu 30 dni przed randomizacją.</li> </ol>				
<b>NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z istotną klinicznie chorobą systemową;</li> <li>nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkami);</li> <li>stosowanie ACTH lub kortykosteroidów systemowych w ciągu 2 tyg. przed randomizacją;</li> <li>pacjenci ze znaną nadwrażliwością na IFN<math>\beta</math>1a, bądź z niepowodzeniem terapii IFN<math>\beta</math>1a z powodu wystąpienia AE; nietolerancja lub brakiem skuteczności;</li> <li>wcześniejsze stosowanie produktu Rebif lub stosowanie innych IFN jednocześnie lub w ciągu 3 mies. przed randomizacją;</li> <li>wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie NAT, CLB, MXN lub innych środków immunosupresyjnych;</li> <li>stosowanie GA, IVIG lub cytokin w ciągu 3 mies. przed randomizacją.</li> </ol>				
POPULACJA	TFN 14 mg	IFN $\beta$ 1a sc	Różnica między grupami	
<b>Liczebność grupy</b>	111	104		
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>	30	32		
<b>Rasa (%)</b>	<b>kaukaska</b>	100	100	
	<b>azjatycka</b>	0	0	
	<b>inne</b>	0	0	
<b>Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)</b>	36,8 (10,3)	37,0 (10,6)		
<b>Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)</b>	6,6 (7,6)	7,7 (7,6)		
<b>Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)</b>	2,3 (1,4)	2,0 (1,2)		
<b>Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)</b>	bd	bd		
<b>Rzuty w ciągu ostatniego roku</b>	<b>Liczba rzutów: średnia (SD)</b>	1,4 (0,8)	1,2 (1,0)	
		<b>0</b>		
	<b>Liczba rzutów (%)</b>	<b>1</b>	bd	bd
		<b>2</b>		
		<b><math>\geq</math>3</b>		
	<b>Liczba rzutów: średnia (SD)</b>	1,7 (0,9)	1,7 (1,1)	
<b>Rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat</b>		<b>0</b>		
	<b>Liczba rzutów (%)</b>	<b>1</b>	bd	bd
		<b>2</b>		
		<b><math>\geq</math>3</b>		
		<b>TAK (%)</b>	12	24
<b>Wcześniejsze leczenie DMT<sup>a</sup></b>	<b>Liczba linii: średnia (SD)</b>	bd	bd	
	<b>Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)</b>	bd	bd	nd

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

<b>TENERE</b>			
<b>Liczba linii (%)</b>	0		
	1		
	2	bd	bd
	3		
	≥4		
<b>SCHEMAT BADANIA</b>			
<b>Schemat badania</b>	TFN vs IFNβ1a sc; Układ: równoległy		
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	TFN <i>po</i> w dawce 14 mg OD		
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	IFNβ1a (Rebif) sc TIW w dawce 8,8 µg przez pierwsze dwa tyg., następnie 22 µg przez kolejne dwa tyg., a później 44 µg końca trwania badania. W przypadku braku tolerancji dawki 44 µg stosowano dawkę 22 µg.		
<b>Kointerwencje</b>	bd		
<b>Okres leczenia</b>	48-118 tyg. (48 tyg. od daty włączenia ostatniego pacjenta)		
<b>Okres obserwacji</b>	Maksymalnie do 197 tyg.		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA		
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>		
<b>Randomizacja</b>	TAK, (IVRS ze stratyfikacją)		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK		
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul>		
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)		
<b>Utrata z badania</b>	<u>TFN 14 mg, N=111:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%, Przerwanie terapii: 20%, Przerwanie badania: 20%. <u>IFNβ1a sc, N=104:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3%, Przerwanie terapii: 29%, Przerwanie badania: 32%. Utrata opisana prawidłowo		
<b>Ocena błędów systematycznych wg Cochrane</b>	Aneks C.3		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)		
<b>Sponsor badania</b>	Genzyme (Sanofi)		
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Czas do niepowodzenia terapii zdefiniowanej jako wystąpienie rzutu lub zaprzestanie terapii. Pozostałe pk: roczna częstość rzutu, zmiana wyniku FIS, kwestionariusz TSQM, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 18.0		
<b>KOMENTARZ</b>			
Badanie było 3-ramienne (TFN 7 mg vs TFN 14 mg vs IFNβ1a sc) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (TFN 7 mg i IFNβ1a sc) opisane w tabeli.			

a) W ciągu ostatnich 2 lat.

## C.1.7. DMF vs PLC

DEFINE			
Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DMF w porównaniu do PLC w leczeniu pacjentów z RRMS.			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
<ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-55 lat;</li> <li>RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>wynik EDSS 0,0-5,0 pkt;</li> <li>≥1 udokumentowany rzuty MS w okresie ostatnich 12 mies. lub MRI wykazujące na ≥1 zmianę GD, wykonane w ciągu 6 tyg. przed randomizacją.</li> </ol>			
NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA			
<ol style="list-style-type: none"> <li>rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub stan pacjenta niestabilny po uprzednim rzucie w momencie randomizacji;</li> <li>wcześniejsza terapia lekiem Fumaderm lub DMF, terapia za pomocą całkowitego limfoidalnego naświetlania, terapia CLB, immunizacja receptorami komórek T lub jakimkolwiek innym przeciwciałem monoklonalnym (z wyjątkiem NAT);</li> <li>terapia MXN lub cyklofosfamid w ciągu roku przed randomizacją;</li> <li>terapia cyklosporyną, azatiopryną, MTX, NAT, IVIG, plazmaferezą lub cytaferezą, mykofenolanem mofetylu w ciągu 6 mies. przed randomizacją;</li> <li>terapia IFNα/β lub GA w ciągu 3 mies. przed randomizacją.</li> </ol>			
POPULACJA	DMF BID	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy	410	408	
Odsetek mężczyzn (%)	28	25	
Rasa (%)	kaukaska	78	78
	azjatycka	9	10
	inne	12	12
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	38,1 (9,1)	38,5 (9,1)	
Czas trwania choroby w latach <sup>a</sup> : średnia (SD)	5,6 (5,4)	5,8 (5,8)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)	2,4 (1,3)	2,5 (1,2)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)	1,2 (3,3)	1,6 (3,4)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów: średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
	0		
	1	bd	bd
	2		
	≥3		
TAK (%)	40	42	
Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd	
Wcześniejsze leczenie DMT	0		
	1		
	Liczba linii (%)	2	bd
	3		
	≥4		

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

<b>DEFINE</b>	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	DMF vs PLC; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	DMF <i>po</i> w dawce 240 mg BID
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję
<b>Kointerwencje</b>	MP <i>iv</i> w dawce 1g/dobę przez 3-5 dni w przypadku rzutu. Dopuszczano stosowanie leczenia objawowego, w tym spastyczności, depresji i zmęczenia.
<b>Okres leczenia</b>	48 tyg.
<b>Okres obserwacji</b>	2 lata
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK (IVRS ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> <li>PLC imitujące ocenianą interwencję</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę leku)
<b>Utrata z badania</b>	<p style="text-align: center;"><u>DMF BID, N=411:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: &lt;1%, Przerwanie terapii: 31%, Przerwanie badania: 23%.</p> <p style="text-align: center;"><u>PLC, N=410:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: &lt;1%, Przerwanie terapii: 35%, Przerwanie badania: 22%.</p> <p style="text-align: center;">Opis utraty pacjentów z badania prawidłowy</p>
<b>Ocena błędów systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Biogen Idec
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Odsetek pacjentów z rzutami. Pozostałe pk: Zmiany w obrazie MRI, roczna częstość rzutów, zmiana punktacji EDSS, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 13.1
<b>KOMENTARZ</b>	
Badanie było 3-ramienne (DMF BID vs DMF TID vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (DMF BID i PLC) opisane w tabeli.	

a) Czas od diagnozy

**C.1.8. DMF vs GA**

<b>CONFIRM</b>						
Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DMF, GA i PLC w leczeniu pacjentów z RRMS.						
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>						
<ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-55 lat;</li> <li>RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>wynik EDSS 0,0-5,0 pkt;</li> <li>≥1 udokumentowany rzuty MS w okresie ostatnich 12 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>≥1 zmian GD+ w MRI wykonanym w ciągu 6 tyg. poprzedzających badanie.</li> </ol>						
<b>NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>						
<ol style="list-style-type: none"> <li>progresywna postać MS;</li> <li>choroba endokrynologiczna, hematologiczna, wątroby, immunologiczna, metaboliczna, urologiczna, nerek i/lub inne istotne choroby które wykluczałyby udział w badaniu,;</li> <li>rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub stan pacjenta niestabilny po uprzednim rzucie w momencie randomizacji;</li> <li>wcześniejsza terapia lekiem Fumaderm lub DMF lub GA;</li> <li>wcześniejsza terapia za pomocą całkowitego limfoidalnego naświetlania, CLB, immunizacja receptorami komórek T;</li> <li>terapia za pomocą MXN lub cyklofosfamidu w ciągu roku przed randomizacją;</li> <li>terapia cyklosporyną, azatiopryną, MTX, NAT, IVIG, plazmaferezą lub cytaferazą w ciągu 6 mies. przed randomizacją;</li> <li>terapia IFNα/β w ciągu 3 mies. przed randomizacją;</li> <li>terapia <i>iv</i> lub <i>po</i> kortykosteroidami lub 4-aminopirydyną (lub produktami podobnymi) w ciągu 50 dni przed randomizacją;</li> <li>stosowanie innego leku, który jest aktualnie w fazie badań w ciągu 6 mies. przed randomizacją.</li> </ol>						
POPULACJA	GA	DMF	PLC	Różnica między grupami		
<b>Liczebność grupy<sup>a</sup></b>	350 <sup>b</sup>	359	363			
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>	29	32	31			
<b>Rasa (%)</b>	<b>kaukaska</b>	83	85	84		
	<b>azjatycka</b>	7	8	8		
	<b>inne</b>	10	7	8		
<b>Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)</b>	36,7 (9,1)	37,8 (9,4)	36,9 (9,2)			
<b>Czas trwania choroby w latach<sup>c</sup>: średnia (SD)</b>	4,4 (4,7)	4,9 (5,1)	4,8 (5,0)			
<b>Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)</b>	2,6 (1,2)	2,6 (1,2) <sup>d</sup>	2,6 (1,2)			
<b>Liczba zmian wzmocnionych GD<sup>e</sup>: średnia (SD)</b>	2,4 (6,8)	2,7 (6,2)	2,7 (7,7)	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).		
<b>Rzuty w ciągu ostatniego roku</b>	<b>Liczba rzutów: średnia (SD)</b>	1,4 (0,6)	1,3 (0,6)		1,4 (0,8)	
	<b>Liczba rzutów (%)</b>	<b>0-1</b>	68		70	70
		<b>≥2</b>	32		30	30
<b>TAK (%)<sup>f</sup></b>	29	28	31			
<b>Liczba linii: średnia (SD)</b>	bd	bd	bd			
<b>Wcześniejsze leczenie DMT</b>	<b>Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)</b>	bd	bd		bd	
	<b>Liczba linii (%)</b>	<b>0</b>	bd		bd	bd
<b>1</b>		bd	bd		bd	

<b>CONFIRM</b>	
2	
3	
≥4	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	DMF vs GA vs PLC; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	GA sc w dawce 20 mg OD DMF po w dawce 240 mg BID
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	PLC po (w schemacie takim samym jak DMF)
<b>Kointerwencje</b>	MP iv w dawce 1000 mg/dobę przez 3 lub 5 kolejnych dni w przypadku rzutu. Dopuszczano stosowanie kortykosteroidów wziewnych i miejscowych.
<b>Okres leczenia</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	96 tyg.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	DMF vs PLC: <i>superiority</i> , GA vs PLC: <i>superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK, (IVRS ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	DMF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul> Placebo imitujące interwencję GA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność i bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku) Skuteczność (MRI): mITT (wszyscy pacjenci, dla których jest dostępny ≥1wyniki MRI)
<b>Utrata z badania</b>	<u>GA, N=360:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3%, Przerwanie terapii: 24%, Przerwanie badania: 19%. <u>DMF BID, N=362:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1%, Przerwanie terapii: 29%, Przerwanie badania: 22%. <u>PLC, N=363:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%, Przerwanie terapii: 36%, Przerwanie badania: 23%. Utrata z badania opisana prawidłowo
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Biogen Idec
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: roczna częstość rzutów Pozostałe pk: zmiany w obrazie MRI, odsetek pacjentów z rzutami, zmiana punktacji EDSS, jakość życia, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 13.1
<b>KOMENTARZ</b>	



**CONFIRM**

Badanie było 4-ramienne (DMF BID vs DMF TID vs PLC oraz GA vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko trzy ramiona (DMF BIC, GA i PLC) opisane w tabeli.

- a) Do badania zrandomizowano 1430 pacjentów: 363 pacjentów do grupy PLC, 362 pacjentów do grupy DMF BID 345 do grupy DMF TID oraz 360 pacjentów do grupy GA;  
 b) Jeden pacjent zrandomizowany do grupy DMF TID przyjmował GA. Został on włączony do analizy ITT w grupie DMF TID, natomiast w analizie bezpieczeństwa w grupie GA;  
 c) czas od diagnozy;  
 d) jeden pacjent w grupie DMF BID miał wynik wyjściowy EDSS >5 pkt;  
 e) dane dla kohorty MRI, GA n=175, DMF BID = 169, PLC n=167  
 f) Dane dla zarejestrowanych DMT, odsetek pacjentów stosujących jakiegokolwiek DMT wynosił: GA – 40%, DMF – 41% a w grupie PLC -40%.

**C.1.9. GA vs PLC****Bornstein 1987**

Randomizowana, jednośrodkowa pilotażowa próba kliniczna fazy III, zaprojektowana w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GA w porównaniu do PLC w terapii MS o przebiegu remisyjno-rzutowym.

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

- wiek: 20–35 lat;
- MS o przebiegu remisyjno-rzutowym;
- ≥2 udokumentowane rzuty w ciągu 24 mies. poprzedzających badanie;
- wynik EDSS 0-6 pkt;
- stabilny stan emocjonalny w opinii psychologa;
- brak wcześniejszej terapii immunosupresyjnej.

**KRYTERIA WYKLUCZENIA**

-

POPULACJA	GA	PLC	Różnica między grupami	
<b>Liczebność grupy</b>	25	25		
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>	44	40		
<b>Rasa (%)</b>	<b>kaukaska</b>	92	100	
	<b>azjatycka</b>	0	0	
	<b>inne</b>	8	0	
<b>Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)</b>	30	31		
<b>Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)</b>	4,9	6,1		
<b>Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)</b>	2,9	3,2		
<b>Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)</b>	bd	bd		
<b>Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat</b>	<b>Liczba rzutów: średnia (SD)</b>	3,8	3,9	
		<b>0</b>		
	<b>Liczba rzutów (%)</b>	<b>1</b>		
		<b>2</b>	bd	bd
		<b>≥3</b>		
	<b>TAK (%)</b>	0	0	
<b>Wcześniejsze leczenie DMT<sup>a</sup></b>	<b>Liczba linii: średnia (SD)</b>	nd	nd	
	<b>Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)</b>	nd	nd	

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

Bornstein 1987			
	0		
	1		
Liczba linii (%)	2	nd	nd
	3		
	≥4		
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	GA vs PLC; Układ: równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	GA sc w dawce 20 mg OD		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC jako roztwór		
Kointerwencje	Sterydy w momencie wystąpienia rzutu MS. Dopuszczano stosowanie leczenia objawowego – cholinergików i spazmolityków.		
Okres leczenia			
Okres obserwacji	24 mies.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
Randomizacja	TAK, minimalizacja		
Ukrycie kodu alokacji	NIE		
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul> Brak opisu metody		
Analiza wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były dane) <sup>b</sup>		
Utrata z badania	GA + PLC: 7 (14%); nie opisano przyczyn utraty, brak dokładnego podziału na grupy		
Ocena błędów systematycznych wg Cochrane	Aneks C.3		
Lokalizacja badania	bd		
Sponsor badania	Badanie dofinansowane z grantu (NS-119020) <i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i> oraz z grantu (GCRC RR-50) <i>National Institutes of Health</i>		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<b>I-rzędowy pk:</b> Liczba pacjentów wolnych od rzutów. <b>Pozostałe pk:</b> Częstość rzutów, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I rz. punkcie końcowym, progresja niepełnosprawności wg. EDSS (utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS), poprawa przebiegu choroby wg. EDSS, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd		
KOMENTARZ			
-			

a) W momencie przeprowadzania badania IFNβ były niedostępne na rynku;

b) Do analizy nie włączono wyników 2 pacjentów z grupy PLC, u których stwierdzono ciężkie zaburzenia psychiczne.

**Copolymer 1 MS Study Group**

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 3 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GA w porównaniu do PLC w terapii RRMS

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

1. wiek: 18–45 lat;
2. RRMS wg kryteriów McDonald'a;
3.  $\geq 2$  rzuty w poprzednich 2 latach;
4. pierwszy rzut choroby co najmniej rok przed randomizacją;
5. stan stabilny neurologicznie;
6. brak terapii kortykosteroidami  $\geq 30$  dni przed rekrutacją;
7. wynik EDSS 0-5 pkt.

**KRYTERIA WYKLUCZENIA**

1. wcześniejsze stosowanie GA;
2. wcześniejsza terapia immunosupresyjna (azatiopryną, cyklofosfamidem lub cyklosporyną);
3. przebyta irradiaacja węzłów chłonnych;
4. ciąża lub karmienie piersią;
5. cukrzyca typu 2;
6. nosicielstwo HIV lub HTLV-I;
7. objawy boreliozy;
8. konieczność stosowania kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych podczas badania.

POPULACJA		GA	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy		125	126	
Odsetek mężczyzn (%)		30	24	
Rasa (%)	kaukaska	94	94	
	inne	6	6	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		34,6 (6,0)	34,3 (6,5)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		7,3 (4,9)	6,6 (5,1)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,8 (1,2)	2,4 (1,3)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		bd	bd	
Liczba rzutów: średnia (SD)		2,9 (1,3)	2,9 (1,1)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów (%)			Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
	0			
	1	bd	bd	
	2			
	$\geq 3$			
TAK (%)		0	0	
Liczba linii: średnia (SD)		nd	nd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		nd	nd	
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii (%)			
	0			
	1			
	2	nd	nd	
	3			
$\geq 4$				

<b>Copolymer 1 MS Study Group</b>	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	GA vs PLC; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	GA (Copaxone) sc w dawce 20 mg OD
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	PLC sc
<b>Kointerwencje</b>	Sterydy w momencie wystąpienia rzutu MS. Dodatkowo, pacjenci mogli stosować leki konwencjonalne, które otrzymywali w czasie randomizacji (w celu leczenia spastyczności, kontroli pęcherza, zmęczenia i innych objawów MS).
<b>Okres leczenia</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	24 mies.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK (brak opisu metody)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: bd</li> </ul> Brak opisu metody
<b>Analiza wyników</b>	ITT
<b>Utrata z badania</b>	GA: 19 (15%); PLC: 17 (14%); brak jasnego opisu przyczyn utraty
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Teva Pharmaceutical Ltd., Federal Food and Drug Administration Orphan Drug Program, the National Multiple Sclerosis Society
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Częstość rzutów choroby. Pozostałe pk: Czas do pierwszego rzutu, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym, progresja niepełnosprawności wg EDSS (utrzymująca się przez okres 3 mies. – 1-punktowa zmiana w skali EDSS), zmiana wyniku EDSS, zmiana wyniku w skali wydolności ruchowej, zmiany w obrazie MRI, utrata z badania, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd
<b>KOMENTARZ</b>	
-	
<b>European/Canadian GA Study</b>	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 3 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GA w porównaniu do PLC w terapii RRMS	
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. wiek: 18–50 lat;</li> <li>2. RRMS wg kryteriów McDonald'a, trwające <math>\geq 1</math> rok;</li> <li>3. <math>\geq 1</math> rzut w ciągu 24 mies. poprzedzających rekrutację;</li> <li>4. <math>\geq 1</math> zmiana ulegająca wzmocnieniu w obrazie MRI;</li> <li>5. wynik EDSS 0-5 pkt;</li> <li>6. brak objawów rzutu i leczenia sterydami na 30 dni przed pierwszym MRI.</li> </ol>	

## European/Canadian GA Study

## KRYTERIA WYKLUCZENIA

1. wcześniejsze stosowanie GA lub doustnych białek mieliny;
2. wcześniejsza irradycja węzłów chłonnych;
3. leczenie immunosupresantami lub cytostatykami w poprzednich 2 latach;
4. leczenie azatiopryną, cyklosporyną, IFN, deoksypregualiną lub długotrwałe leczenie kortykosterydami w poprzednich 6 mies.;
5. terapia lekami eksperymentalnymi w leczeniu SM lub innej jednostki chorobowej;
6. ciężkie ogólnoustrojowe schorzenia lub zaburzenia psychiczne;
7. nadwrażliwość na GD;
8. przeciwwskazania do obrazowania MRI.

POPULACJA		GA	PLC	Różnica między grupami	
Liczebność grupy		119	120		
Odsetek mężczyzn (%)		bd	bd		
Rasa (%)	kaukaska	bd	bd		
	azjatycka	bd	bd		
	inne	bd	bd		
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		34,1 (7,4)	34,0 (7,5)		
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		7,9 (5,5)	8,3 (5,5)		
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,3 (1,1)	2,4 (1,1)		
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		4,2 (4,8)	4,4 (7,1)		
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów: średnia (SD)	2,8 (1,8)	2,5 (1,4)	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).	
	Liczba rzutów (%)	0			
		1	bd		bd
		2			
		≥3			
TAK (%)		0	0		
Liczba linii: średnia (SD)		nd	nd		
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		nd	nd		
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii (%)	0			
		1			
		2	nd	nd	
		3			
		≥4			

## SCHEMAT BADANIA

Schemat badania	GA vs PLC; Układ: równoległy
Schemat leczenia w grupie badanej	GA sc w dawce 20 mg OD
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC sc
Kointerwencje	Podczas rzutów mógł być podawany MP w dawce 1,0 g iv przez 3 dni
Okres leczenia	9 mies.

European/Canadian GA Study	
Okres obserwacji	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	Superiority
Randomizacja	TAK (komputerowa ze stratyfikacją)
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: bd</li> </ul> Brak opisu metody
Analiza wyników	ITT i PP (przeprowadzono również analizę zgodną z protokołem badania w celu oceny ryzyka błędu wynikającego z utraty i niekompletnych danych)
Utrata z badania	GA: 7 (6%); PLC: 7 (6%); przyczyny opisane prawidłowo
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Teva Pharmaceutical Ltd.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: Całkowita liczba powiększających się zmian wzmocnionych GD. Pozostałe pk: Zmiany w obrazie MRI, częstość rzutów SM, utrata z badania, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd
KOMENTARZ	
-	

GALA
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GA w porównaniu do PLC w leczeniu RRMS.
KRYTERIA WŁĄCZENIA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. wiek 18-55;</li> <li>2. RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>3. wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;</li> <li>4. brak nowego rzutu w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>5. <math>\geq 1</math> udokumentowany rzuty MS w okresie ostatnich 12 mies. przed rozpoczęciem badania, <math>\geq 2</math> udokumentowane zmiany w ciągu 24 mies. przed rozpoczęciem badania, przy czym 1 z nich musiała wystąpić pomiędzy 12 a 24 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>6. <math>\geq 1</math> zmiana T1-GD w obrazie MRI wykonanym w ciągu 12 mies. przed skringiem.</li> </ol>
KRYTERIA WYKLUCZENIA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. progresywna postać MS;</li> <li>2. wcześniejsza terapia GA lub pochodnymi GA;</li> <li>3. stosowanie terapii immunomodulacyjnej (w tym IFN<math>\beta</math> i IVIG) w ciągu 2 mies. przed skringiem;</li> <li>4. stosowanie leków immunosupresyjnych takich jak MXN, FNG, środki cytotoksyczne lub przewlekła terapia kortykosteroidami systemowymi (<math>&gt;30</math> dni) w ciągu 6 mies. przed skringiem;</li> <li>5. stosowanie terapii CLB, NAT lub innym przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 2 lat przed skringiem;</li> <li>6. znana nadwrażliwość na GA lub mannitol;</li> <li>7. brak możliwości wykonania MRI.</li> </ol>

GALA			
POPULACJA	GA	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy	943	461	
Odsetek mężczyzn (%)	32	32	
Rasa (%)	kaukaska	97	99
	azjatycka	0,2	0
	inne	3	1
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	37,4 (9,4)	38,1 (9,2)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	7,7 (6,7)	7,6 (6,4)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)	2,8 (1,2)	2,7 (1,2)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)	1,7 (4,7)	1,4 (3,7)	
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,3 (0,6)	1,3 (0,6)
Rzuty w ciągu ostatniego roku	0		
	Liczba rzutów (%)	1	
	2	bd	bd
	≥3		
	Liczba rzutów: średnia (SD)	1,9 (0,9)	1,9 (0,9)
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	0		
	Liczba rzutów (%)	1	
	2	bd	bd
	≥3		
	Liczba rzutów: średnia (SD)	1,9 (0,9)	1,9 (0,9)
Wcześniejsze leczenie DMT	TAK (%)	14	14
	Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd
	Liczba linii (%)	0	
	1		
2	bd	bd	
3			
≥4			
<b>SCHEMAT BADANIA</b>			
Schemat badania	GA vs PLC; Układ: równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	GA sc w dawce 40 mig TIW		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję		
Kointerwencje	W przypadku wystąpienia rzutu stosowano MP iv w dawce 1 g/dobę przez 5 dni.		
Okres leczenia	12 mies.		
Okres obserwacji			

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

<b>GALA</b>	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK (metodą blokową ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> <li>PLC imitujące ocenianą interwencję</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT i PP (wszyscy pacjenci, dla których dostępne były wyniki)
<b>Utrata z badania</b>	GA: 84/943 (9%); PLC: 31/461 (7%) Utrata z badania opisana prawidłowo
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Teva Pharmaceuticals
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: roczna częstość rzutów.. Pozostałe pk: zmiany w obrazie MRI, czas do nowego rzutu, liczba pacjentów wolna od rzutów, liczba ciężkich rzutów, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd
<b>KOMENTARZ</b>	
-	

<b>GATE</b>
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GA (lek oryginalny) vs GA (lek generyczny) vs PLC w leczeniu RRMS.
<b>NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. wiek 18-55 lat;</li> <li>2. RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>3. wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;</li> <li>4. Pacjenci stabilni neurologicznie, bez nowego rzutu w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>5. ≥1 udokumentowany rzut MS w ciągu ostatniego roku oraz 1-15 zmian GD;</li> </ol>
<b>NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. istotne klinicznie, zagrażające życiu lub niestabilne stany kliniczne inne niż MS, w szczególności choroba nowotworowa, zespoły napadowe, lub choroba psychiczna;</li> <li>2. stosowanie GA, CLB, RTX, cyklofosfamidu, ALEM lub innych leków immunosupresyjnych o działaniu potencjalnie trwającym dłużej niż 6 mies. lub całkowite naświetlanie limfoidalne lub przeszczep szp ku kostnego w wywiadzie;</li> <li>3. terapia MXN (pacjenci nie mogą być włączeni do badania niezależnie od czasu stosowania terapii jeśli skumulowana dawka MXN w ciągu całego życia przekroczyła 100 mg/m<sup>2</sup>), FNG, IG i/lub przeciwciałami monoklonalnymi (w tym NAT), przewlekłe doustne lub dożylnie kortykosteroidy, ACTH (&gt;30 kolejnych dni) w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>4. terapia azatiopryną, MTX, oraz jakąkolwiek substancją eksperymentalną w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>5. stosowanie IFNβ 1a/b, krótkotrwałe doustne lub dożylnie kortykosteroidy (stosowane do leczenia rzutu) lub ACTH w ciągu 1 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>6. znana nadwrażliwość na produkty zawierające gadolin, GA lub mannitol.</li> </ol>



GATE						
POPULACJA	GA	GA generyk	GA łącznie	PLC	Różnica między grupami	
Liczebność grupy	357	353	710	84		
Odsetek mężczyzn (%)	33	34	34	32		
Rasa (%)	kaukaska	bd	bd	bd	bd	
	azjatycka	bd	bd	bd	bd	
	inne	bd	bd	bd	bd	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	33,8 (9,0)	32,6 (8,6)	33,2 (8,8)	32,6 (8,7)		
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD) <sup>a</sup>	6,4 (6,0)	5,5 (5,3)	6,0 (5,7)	5,7 (6,0)		
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)	2,7 (1,2)	2,6 (1,2)	2,7 (1,2)	2,7 (1,2)		
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)	2,5 (3,9)	2,5 (3,5)	2,5 (3,7)	2,8 (4,1)		
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów: średnia (SD)	1,8 (0,9)	1,9 (0,9)	1,9 (0,9)	1,9 (0,9)	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
	0					
	Liczba rzutów (%)	bd	bd	bd	bd	
	1					
	2					
≥3						
Wcześniejsze leczenie DMT	TAK (%)	83	84	83	88	
	Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	
	0					
	1					
	Liczba linii (%)	bd	bd	bd	bd	
	2					
3						
≥4						
SCHEMAT BADANIA						
Schemat badania	GA vs generyk GA vs PLC; Układ: równoległy					
Schemat leczenia w grupie badanej	Oba GA sc w dawce 20 mg OD					
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję					
Kointerwencje	Kortykosteroidy w razie wystąpienia rzutu (metyloperdnizolon <i>iv</i> w dawce do 1000 mg/dobę przez 3 dni). Pacjenci mogą również otrzymywać (w trakcie cykli leczenia) standardowy schemat inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazole lub exomeprazol) lub antagonistów receptora histaminowego H2 (takich jak ranitydyna lub famotydyna), jeśli to konieczne. Dozwolone jest stosowanie leczenia objawowego, które zostało przepisane pacjentowi przed rozpoczęciem badania, o ile dawka jest zoptymalizowana i stabilna przed rozpoczęciem badania.					
Okres leczenia	9 mies.					

<b>GATE</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Equivalence</i> dla porównania GA vs GA oraz <i>superiority</i> dla porównania GA+GA vs PLC
<b>Randomizacja</b>	TAK (komputerowa ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> <li>PLC imitujące ocenianą interwencję</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	<p>Skuteczność: mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku)</p> <p>PP (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali 80-120% zaplanowanego leczenia przez pierwsze 7 mies. oraz jest dla nich dostępny <math>\geq 1</math> wynik skuteczności pomiędzy 7 a 9 mies. badania)</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku)</p>
<b>Utrata z badania</b>	<p style="text-align: center;"><u>GA generyk, N=355:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0,6%,  Przerwanie terapii: 8%,  Przerwanie badania: 6%.</p> <p style="text-align: center;"><u>GA, N=357:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%,  Przerwanie terapii: 9%,  Przerwanie badania: 9%.</p> <p style="text-align: center;"><u>PLC, N=84:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%,  Przerwanie terapii: 4%,  Przerwanie badania: 4%.</p> <p style="text-align: center;">Utrata z badania opisana prawidłowo</p>
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Synthon BV
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<p>I-rzędowy pk: Całkowita liczba zmian GD pomiędzy 7 a 9 mies. badania.</p> <p>Pozostałe pk: częstość rzutów, zmiana wyniku EDSS, zmiany w obrazie MRI, profil bezpieczeństwa.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 17.1</p>
<b>KOMENTARZ</b>	
-	

a) Od pierwszego objawu do randomizacji

**C.1.10. IFNβ vs GA**

<b>BEYOND</b>				
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IFNβ1b w porównaniu do GA w leczeniu RRMS.				
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>				
1. wiek: 18–55 lat; 2. brak wcześniejszej terapii w leczeniu MS; 3. RRMS wg kryteriów McDonald'a; 4. ≥1 rzut w roku poprzedzającym rekrutację; 5. Wynik EDSS 0-5 pkt.				
<b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>				
1. objawy wskazujące na inną chorobę niż SM lub SM o przebiegu postępującym; 2. stwierdzone w wywiadzie: ciężka depresja, nadużywanie alkoholu lub leków, próby samobójcze lub myśli samobójcze; 3. choroby współistniejące: choroba serca, poważna, aktywna choroba wątroby lub nerek, dysfunkcje szpiku kostnego, niepoddająca się kontroli epilepsja lub gammaglobinopatia; 4. nietolerancja lub przeciwwskazania do terapii ocenianymi interwencjami; 5. przeciwwskazania do obrazowania MRI; 6. brak możliwości aplikacji leku przez pacjenta lub jego opiekuna.				
<b>POPULACJA</b>		<b>IFNβ1b 250 µg</b>	<b>GA</b>	<b>Różnica między grupami</b>
<b>Liczebność grupy</b>		897	448	
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>		30	32	
<b>Rasa (%)</b>	<b>kaukaska</b>	93	91	
	<b>inne</b>	7	9	
<b>Wiek pacjentów w latach: średnia [IQR]</b>		35,8 [28–43]	35,2 [27–43]	
<b>Czas trwania choroby w latach: średnia [IQR]</b>		5,3 [1–7]	5,1 [1–7]	
<b>Wynik w skali EDSS w punktach: średnia [IQR]</b>		2,35 [1,5-3]	2,28 [1,5-3]	
<b>Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia [IQR]</b>		2,3 [0-2]	1,8 [0-2]	
<b>Rzuty w ciągu ostatniego roku</b>	<b>Liczba rzutów: średnia [IQR]</b>	1,6 [1-2]	1,6 [1-2]	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
	<b>0</b>			
	<b>Liczba rzutów (%)</b>			
	<b>1</b>	bd	bd	
	<b>2</b>			
	<b>≥3</b>			
<b>Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat</b>	<b>Liczba rzutów: średnia [IQR]</b>	bd	bd	
	<b>Liczba rzutów (%)</b>	≥2	69	73
<b>Wcześniejsze leczenie DMT</b>	<b>TAK (%)</b>	0	0	
	<b>Liczba linii: średnia (SD)</b>	nd	nd	
	<b>Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)</b>	nd	nd	
	<b>0</b>			
	<b>Liczba linii (%)</b>	1	nd	nd
	<b>2</b>			

<b>BEYOND</b>	
<b>3</b>	
<b>≥4</b>	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	IFNβ1b vs GA; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	IFNβ1b (Betaferon) sc w dawce 250µg EOD;
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	GA (Copaxone) sc w dawce 20 mg OD
<b>Kointerwencje</b>	W grupie IFNβ: ibuprofen lub acetyaminofen przez pierwsze ≥3 mies. w celu łagodzenia objawów grypopodobnych
<b>Okres leczenia</b>	24 mies.
<b>Okres obserwacji</b>	Do 3,5 roku
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	bd
<b>Randomizacja</b>	TAK (metoda blokowa ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE<sup>a</sup></li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT i PP Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)
<b>Utrata z badania</b>	<p style="text-align: center;"><u>IFNβ1b, N=897:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1%, Utrata z badania: 12%.</p> <p style="text-align: center;"><u>GA, N=448:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1%, Utrata z badania: 16%. Utrata opisana prawidłowo</p>
<b>Ocena błędów systematycznych wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Częstość rzutów choroby, czas do pierwszego rzutu, liczba pacjentów wolnych od rzutu choroby przez 2 lata; Pozostałe pk: rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym, zmiany wyniku EDSS, zmiany w obrazie MRI, utrata z badania, profil bezpieczeństwa Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 10.0
<b>KOMENTARZ</b>	
Badanie było 3-ramienne (IFNβ1b 500 µg vs IFNβ1b 250 µg vs GA) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (IFNβ1b 250 µg i GA) opisane w tabeli.	

a) Pacjenci i lekarze nie zostali zaślepieni dla porównania IFNβ1b 250 µg vs GA, natomiast podwójne zaślepienie zastosowano w przypadku porównania IFNβ1b 500 µg vs IFNβ1b 250 µg.

**Calabrese 2012**

Randomizowane, jednoośrodkowe badanie pilotażowe IV fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa IFNβ1a w porównaniu do GA w leczeniu RRMS.

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

1. Wiek: 18–55 lat;
2. RRMS wg kryteriów McDonald'a/Polmana;
3. Wynik EDSS 0,0-5,0 pkt.

**KRYTERIA WYKLUCZENIA**

1. Wcześniejsza terapia immunosupresyjna;
2. Przerwanie terapii DMT w trakcie ≤3mies. poprzedzających rekrutację.

POPULACJA		IFNβ1a <i>sc</i>	IFNβ1a <i>im</i>	GA	Różnica między grupami
Liczba osób w grupie <sup>a</sup>		46	47	48	
Odsetek mężczyzn (%)		30	32	27	
Rasa (%)	kaukaska	bd	bd	bd	
	azjatycka	bd	bd	bd	
	inne	bd	bd	bd	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		35,9 (9,1)	34,8 (9,6)	38,9 (10,2)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		5,7 (4,9)	5,3 (5,1)	5,5 (6,1)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		1,9 (1,0)	1,9 (0,8)	2,1 (1,1)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		bd	bd	bd	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów: średnia (SD)	1,2 (0,6)	1,2 (0,7)	1,3 (0,7)	Brak danych na temat różnicy pomiędzy grupami
	0				
	1	bd	bd	bd	
	2				
	≥3				
Wcześniejsze leczenie DMT	TAK (%)	0	0	0	
	Liczba linii: średnia (SD)	nd	nd	nd	
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	nd	nd	nd	
	0				
	1				
	Liczba linii (%)	2	nd	nd	nd
3					
	≥4				
<b>SCHEMAT BADANIA</b>					
Schemat badania		IFNβ1a <i>sc</i> vs IFNβ1a <i>im</i> vs GA; Układ: równoległy			

<b>Calabrese 2012</b>	
<b>Schemat leczenia</b>	IFNβ1a (Rebif) <i>sc</i> w dawce 44 µg TIW. IFNβ1a (Avonex) <i>im</i> w dawce 30µg OW GA (Copaxone) <i>sc</i> w dawce 20 mg OD
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres leczenia</b>	2 lata
<b>Okres obserwacji</b>	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	bd
<b>Randomizacja</b>	TAK, (komputerowa)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	NIEJASNE
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyniki: NIE</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	mITT; w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli 2-letni okres obserwacji
<b>Utrata z badania</b>	IFNβ1a <i>sc</i> : 9/55 (16%), IFNβ1a <i>im</i> 8/55 (15%), GA: 7/55 (13%); przyczyny utraty opisane niejasno
<b>Ocena błędów systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe (Włochy)
<b>Sponsor badania</b>	Merck Serono
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Liczba nowych zmian zapalnych w obrębie kory mózgowej. Pozostałe pk: inne zmiany w obrazie MRI, częstość rzutów choroby, zmiana wyniku w skali EDSS, profil bezpieczeństwa Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd

#### KOMENTARZ

W badaniu zrandomizowano 165 pacjentów, przy czym 2-letni okres interwencji ukończyło 141 pacjentów i dla nich przedstawiono wyniki.

a) Do badania zrandomizowano 165 pacjentów: po 55 do każdej grupy.

#### CombiRX

Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kombinacji IFNβ1a *im* i GA w leczeniu RRMS w porównaniu do IFNβ1a *im* i GA w monoterapii

#### KRYTERIA WŁĄCZENIA

1. wiek: 18–60 lat;
2. RRMS wg kryteriów Posera i McDonald'a;
3. ≥2 udokumentowane rzuty w ciągu 3 lat poprzedzających badanie; jeden rzut spełniający kryteria McDonald'a w badaniu MRI;
4. Wynik EDSS 0,0-5,5;

## CombiRX

## NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA

1. wcześniejsze stosowanie GA lub IFN $\beta$ ;
2. rzut w ciągu 30 dni przed skriningiem;
3. stosowanie steroidów podczas rzutu (>100 mg/dobę) w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub przewlekłe stosowanie sterydoterapii;
4. stosowanie IVIG, azatiopryny, MTX, cyklosporyny, MXN, cyklofosfamidu, mykofenalanu lub transfuzji osocza w ciągu 12 tyg. przed podaniem badanego leku;
5. terapia NAT, CLB, szczepionką z komórek T, ALEM, DAC, RTX, zmienionym ligandem peptydowym lub całkowitym napromieniowaniem limfoidalnym w wywiadzie;
6. leczenie 4-aminopirydynami w ciągu 4 tyg. przed podaniem badanego leku;
7. zaburzenia napadowe, istotna klinicznie choroba serca, wątroby, płuc lub nerek, niedobór odporności lub inne stany medyczne w wywiadzie.

POPULACJA		IFN $\beta$ 1a <i>im</i>	GA	Różnica między grupami
Liczebność grupy		250	259	
Odsetek mężczyzn (%)		31	29	
Rasa (%)	kaukaska	85	90	
	inne	15	10	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		37,6 (10,2)	39,0 (9,5)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		1,4 (4,0)	1,0 (2,9)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,0 (1,2)	1,9 (1,2)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		4,1 (5,5)	4,6 (7,6)	
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,7 (0,9)	1,6 (0,7)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	0			
	Liczba rzutów (%)			
	1	bd	bd	
	2			
	$\geq 3$			
Liczba rzutów: średnia (SD)		2,6 (1,2)	2,4 (0,9)	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami.
Rzuty w ciągu ostatnich 3 lat	0			
	Liczba rzutów (%)			
	1	bd	bd	
	2			
	$\geq 3$			
TAK (%)		0	0	
Liczba linii: średnia (SD)		nd	nd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		nd	nd	
Wcześniejsze leczenie DMT	0			
	Liczba linii (%)			
	1			
	2	nd	nd	
	3			
$\geq 4$				

<b>CombiRX</b>	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	IFNβ1a <i>im</i> +GA vs IFNβ1a <i>im</i> +PLC vs GA+PLC; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	IFNβ1a (Avonex) <i>im</i> w dawce 30 µg OW.
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	GA (Copaxone) <i>sc</i> w dawce 20 mg OD
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres leczenia</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	36 mies.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	IFNβ1a <i>im</i> +GA <i>superiority</i> względem monoterapii GA i monoterapii IFNβ1a <i>im</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK, (komputerowa z użyciem permutowanych bloków)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Niskie
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> <li>• badacze: TAK</li> </ul> PLC imitujące ocenianą interwencję
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT oraz mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku i jest dla nich dostępny ≥1 wyn k MRI); Bezpieczeństwo: mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku i dla których dostępny był ≥1 wynik dotyczący profilu bezpieczeństwa).
<b>Utrata z badania</b>	IFNβ1a <i>im</i> : <u>56/250 (22%)</u> ; GA: <u>36/259 (14%)</u> . <u>Utrata opisana prawidłowo</u>
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Kanada)
<b>Sponsor badania</b>	Fred Lublin i National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), National Institutes of Health (NIH), Biogen Idec, Teva Pharmaceuticals
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Roczna częstość rzutów. Pozostałe pk: zmiana wyniku wg EDSS, zmiany w skali MSFC, zmiany wyników MRI, jakość życia, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA
<b>KOMENTARZ</b>	
Badanie było 3-ramienne (IFNβ1a <i>im</i> +GA vs IFNβ1a <i>im</i> +PLC vs GA+PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (monoterapia GA i monoterapia IFNβ1a <i>im</i> ) opisane w tabeli.	



**REGARD**

Randomizowane, wielośrodkowe badanie IV fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IFNβ1a sc i GA w leczeniu RRMS.

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

- wiek: 18–60 lat;
- RRMS wg kryteriów McDonald'a;
- brak wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg (IFNβ, GA);
- ≥1 udokumentowany rzuty w ciągu 12 mies. poprzedzających badanie;
- wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;
- stabilny stan kliniczny lub poprawa neurologiczna na 4 tyg. przed randomizacją.

**KRYTERIA WYKLUCZENIA**

- SM o przebiegu postępującym;
- leczenie sterydami (doustnymi lub systemowymi) lub ACTH w ciągu ostatnich 4 tyg.;
- całkowite naświetlenie węzłów chłonnych;
- terapia cytokinami lub leczenie antycytokinowe lub plazmafereza w ciągu ostatnich 3 mies.;
- terapia IVIG w ciągu ostatnich 6 mies.;
- terapia immunosupresantami w ciągu ostatnich 12 mies.

POPULACJA		IFNβ1a sc	GA	Różnica między grupami
Liczebność grupy		386	378	
Odsetek mężczyzn (%)		31	28	
Rasa (%)	kaukaska	93	94	
	azjatycka	<1	<1	
	inne	6	6	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		36,7 (9,8)	36,8 (9,5)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD) <sup>a</sup>		5,93 (6,25)	6,55 (7,10)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,35 (1,28)	2,33 (1,31)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		1,47 (4,95)	1,65 (4,70)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów: średnia (SD)	bd	bd	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
	0	0	0	
	Liczba rzutów (%)	40	29	
	1	37	47	
	2	24	24	
TAK (%)		0	0	
Liczba linii: średnia (SD)		nd	nd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		nd	nd	
Wcześniejsze leczenie DMT	0			
	1			
	Liczba linii (%)	2	nd	nd
	2			
	3			
≥4				

**SCHEMAT BADANIA**

Schemat badania

IFNβ1a sc vs GA; Układ: równoległy

<b>REGARD</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	IFNβ1a (Rebif) sc w dawce 44 µg TIW
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	GA (Copaxone) sc w dawce 20 mg OD
<b>Kointerwencje</b>	Sterydy w przypadku rzutów, rekomendowany MP w dawce 1 g przez 3 dni, jeżeli lekarz uzna za konieczne
<b>Okres leczenia</b>	96 tyg.
<b>Okres obserwacji</b>	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	bd
<b>Randomizacja</b>	TAK (komputerowa ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Niejasne
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	<p>Skuteczność: w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT) oraz w odniesieniu do pacjentów leczonych zgodnie z protokołem badania (PP);</p> <p>Bezpieczeństwo: w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik obserwacji (mITT)</p>
<b>Utrata z badania</b>	<p style="text-align: center;">IFNβ1a: 386</p> <p style="text-align: center;"><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1%,</u>  <u>Przerwanie terapii: 21%,</u>  <u>Przerwanie badania: 4%.</u></p> <p style="text-align: center;">GA: 378</p> <p style="text-align: center;"><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1%,</u>  <u>Przerwanie terapii: 13%,</u>  <u>Przerwanie badania: &lt;1%.</u>  <u>Utrata opisana prawidłowo.</u></p>
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	EMD Serono & Pfizer
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<p>I-rzędowy pk: Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby w czasie 96 tyg.</p> <p>Pozostałe pk: Zmiany w obrazie MRI, progresja choroby wg EDSS, profil bezpieczeństwa.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd</p>
<b>KOMENTARZ</b>	
-	

a) czas od pierwszego rzutu

**C.1.11. IFN $\beta$  vs PLC****BRAVO**

Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LAQ, IFN $\beta$ 1a oraz PLC w leczeniu pacjentów z RRMS.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA**

- wiek 18-55 lat;
- RRMS wg kryteriów McDonald'a;
- wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;
- $\geq 1$  rzut choroby w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania lub 1 rzut choroby pomiędzy 12 a 24 mies. przed rekrutacją oraz  $\geq 1$  zmiana GD udokumentowana wyn kiem MRI wykonanym w ciągu 12 mies. przed skringiem.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA**

- postępująca postać MS;
- stosowanie kortykosteroidów z powodu rzutu choroby w ciągu 30 dni poprzedzających rozpoczęcie badania;
- stosowanie leków eksperymentalnych lub będących przedmiotem niniejszego badania lub leków immunosupresyjnych (w tym MXN) w ciągu ostatnich 6 mies.;
- wcześniejsze stosowanie NAT, CLB, LAQ, IFN $\beta$ ;
- terapia GA w ciągu ostatnich 2 mies.

POPULACJA		IFN $\beta$ 1a im	PLC	Różnica między grupami	
Liczebność grupy		447	450		
Odsetek mężczyzn (%)		31	29		
Rasa (%)	kaukaska	bd	bd		
	inne	bd	bd		
Wiek pacjentów w latach: mediana (IQR)		38,5 (15,6)	37,5 (15,1)		
Czas trwania choroby w latach: mediana (IQR) <sup>a</sup>		5,3 (7,9)	4,7 (7,7)		
Wynik w skali EDSS w punktach: mediana (IQR)		2,5 (2,0)	2,5 (2,0)		
Liczba zmian wzmocnionych GD: mediana (IQR)		bd	bd		
Liczba rzutów: mediana (IQR)		1,0 (1,0)	1,0 (1,0)		
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)	0			
		1			
		2	bd	bd	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
		$\geq 3$			
		Liczba rzutów: mediana (IQR)	2,0 (1,0)	2,0 (1,0)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów (%)	0			
		1			
		2	bd	bd	
		$\geq 3$			
		Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd	
Wcześniejsze leczenie DMT	TAK (%)		9,4	6,0	
	Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd	
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		bd	bd	
Liczba linii (%)	0				
	1	bd	bd		

<b>BRAVO</b>	
<b>2</b>	
<b>3</b>	
<b>≥4</b>	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	LAQ vs IFNβ1a vs PLC; Układ: równoległy
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	IFNβ1a (Avonex) <i>im</i> w dawce 30 µg OW
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję (LAQ)
<b>Kointerwencje</b>	Możliwość terapii rzutu za pomocą sterydów lub innego leczenia, w zależności od potrzeby
<b>Okres leczenia</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	24 mies.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza</b>	LAQ vs PLC oraz IFNβ1a vs PLC: <i>Superiority</i>
<b>Randomizacja</b>	TAK, (komputerowa ze stratyfikacją)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK
<b>Zaślepienie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE<sup>b</sup></li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul>
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)
<b>Utrata z badania</b>	IFNβ1a: 69/447 (15%); PLC: 91/450 (20%). Utrata opisana prawidłowo
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
<b>Sponsor badania</b>	Teva Pharmaceutical Industries
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: roczna częstość rzutów. II-rzędowe pk: Zmiana niepełnosprawności mierzona skalą EDSS, zmiany w obrazie MRI, zmiana wyniku MSFC, jakość życia (SF-36, EQ-5D, zmęczenie (MFIS), profil bezpieczeństwa Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd
<b>KOMENTARZ</b>	
Badanie było 3-ramienne (LLAQ vs IFNβ1a vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (IFNβ1a i PLC) opisane w tabeli.	

a) czas od diagnozy w latach [mediana IQR]: 1,4 (4,4) w grupie IFNβ1a oraz 1,2 (3,7) w grupie PLC;

b) zaślepienie podwójne w przypadku porównania LAQ i PLC. W porównaniu IFNβ1a vs PLC zaślepieni zostali wyłącznie neurologzy oceniający wyniki.

**IFNβ MS Study**

Próba kliniczna dla porównania IFNβ vs PLC w terapii RRMS zaprojektowana jako dwa identyczne badania randomizowane

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

1. Wiek: 18–50 lat;
2. RRMS ≥1 rok;
3. Wynik w skali EDSS 0–5,5;
4. ≥2 ostre rzuty choroby w okresie 2 lat przed włączeniem do badania;
5. Stabilność kliniczna ≥30 dni przed włączeniem do badania.

**KRYTERIA WYKLUCZENIA**

1. Wcześniejsze leczenie azatiopryną lub innymi DMT;
2. Leczenie ACTH lub prednizonem w okresie ≥30 dni.

POPULACJA <sup>a</sup>		IFNβ1b	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy		124	123	
Odsetek mężczyzn (%)		31	28	
Rasa (%)	kaukaska	94	94	
	inne	6	6	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		35,2 (6,7)	36,0 (6,7)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		4,7 (4,5)	3,9 (3,3)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		3,0 (1,1)	2,8 (1,1)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		bd	bd	
Liczba rzutów: średnia (SD)		3,4 (2,3)	3,6 (1,1)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów (%)			Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
	0			
	1	bd	bd	
	2			
	≥3			
TAK (%)		0	0	
Liczba linii: średnia (SD)		nd	nd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		nd	nd	
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii (%)			
	0			
	1			
	2	nd	nd	
	3			
≥4				

**SCHEMAT BADANIA**

Schemat badania

IFNβ1b vs PLC; Układ: równoległy

Schemat leczenia w grupie badanej

IFNβ1b sc w dawce 8 MIU EOD

Schemat leczenia w grupie kontrolnej

PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję

Kointerwencje

bd

IFNβ MS Study	
Okres leczenia	3–5 lat <sup>a</sup> Mediana: 48,0 vs 46,0 mies.
Okres obserwacji	5 lat
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA
Testowana hipoteza	Superiority
Randomizacja	TAK (brak opisu metody)
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> <li>PLC imitujące ocenianą interwencję</li> </ul>
Analiza wyników	ITT
Utrata z badania	Utrata po 2 latach: IFNβ-1b: 24/124 (19,4%), PLC: 23/123 (18,7%); Przyczyny utraty opisane niejasno
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>I-rzędowy pk: częstość występowania rzutów choroby w ciągu roku, odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby.</p> <p>Pozostałe pk: Rzuty MS i czas do rzutu, zmiana w skalach EDSS i NRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi, zmiany w obrazach MRI, profil bezpieczeństwa.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd</p>

## KOMENTARZ

Badania były 3-ramienne (IFNβ1b 1,6 MIU vs 8 MIU vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (FNβ1b 8 MIU i PLC) opisane w tabeli.

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

## MSCRG

Randomizowane badanie III fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa IFNβ1a *im* w porównaniu do PLC w leczeniu pacjentów z rzutową postacią MS.

## KRYTERIA WŁĄCZENIA

1. wiek: 18–55 lat;
2. rzutowa postać MS  $\geq 1$  rok;
3. wynik EDSS 1–3,5 pkt;
4.  $\geq 2$  udokumentowane rzuty SM w okresie ostatnich 3 lat;
5. brak rzutu  $\leq 2$  mies. przed włączeniem do badania.

## KRYTERIA WYKLUCZENIA

1. przewlekłe PPSM lub inne niż SM upośledzenia neurologiczne;
2. terapia IFN, lekami immunosupresyjnymi, ACTH lub kortykosteroidami  $\leq 2$  mies. przed włączeniem do badania.

POPULACJA		IFNβ1a <i>im</i>	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy		158	143	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami
Odsetek mężczyzn (%)		25	28	
Rasa (%)	kaukaska	93	92	

MSCRG					
		inne	7	8	(nie podano danych szczegółowych).
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)			36,7 (7,2)	36,9 (7,7)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)			6,6 (5,8)	6,4 (5,9)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)			2,4 (0,8)	2,3 (0,8)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)			3,2 (7,4) <sup>a</sup>	2,3 (4,3) <sup>a</sup>	
Liczba rzutów: średnia (SD)			1,2 (0,6)	1,2 (0,6)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)	0			
		1			
		2		bd	bd
		≥3			
		TAK (%)		0	0
Liczba linii: średnia (SD)			nd	nd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)			nd	nd	
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii (%)	0			
		1			
		2		nd	nd
		3			
		≥4			
SCHEMAT BADANIA					
Schemat badania		IFNβ1a <i>im</i> vs PLC; Układ: równoległy			
Schemat leczenia w grupie badanej		IFNβ1a (Avonex) <i>im</i> w dawce 30 µg OW			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej		PLC			
Kointerwencje		Acetaminofen 650 mg 24 h przed i po iniekcji IFNβ1a, antycholinergiki, antydepresanty, spazmolityki, fizjoterapia oraz psychoterapia. W przypadku rzutu ACTH <i>im</i> (80 jedn./dobę przez 10 dni) lub MP <i>iv</i> (1000 mg/dobę przez 4 dni), a następnie doustnie prednizolon			
Okres leczenia		do 104 tyg.			
Okres obserwacji		do 156 tyg.			
OCENA WIARYGODNOŚCI					
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IIA			
Testowana hipoteza		<i>Superiority</i>			
Randomizacja		TAK, (metoda <i>biased-coin</i> )			
Ukrycie kodu alokacji		Niejasne			
Zaślepienie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul> Brak opisu metody			
Analiza wyników		ITT (wszyscy pacjenci niezależnie do długości okresu interwencji) oraz mITT (w odniesieniu do pacjentów obserwowanych przez pełne 104 tyg.)			

MSCRG	
<b>Utrata z badania</b>	5/301 (1,7%); Brak prawidłowego opisu przyczyn utraty z badania
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)
<b>Sponsor badania</b>	National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (grant RO1-26321), Biogen Inc.
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Czas do wystąpienia utrwalonej progresji choroby (wzrost wyniku EDSS o $\geq 1$ pkt utrzymujący się $\geq 6$ mies.). Pozostałe pk: Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującego się postępu niepełnosprawności, liczba rzutów choroby, zmiany w obrazie MRI, profil bezpieczeństwa Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd.

#### KOMENTARZ

W trakcie zbierania danych stwierdzono, że utrata z badania jest mniejsza niż 3% niż zakładana (10%). Postanowiono, że próba może być mniejsza niż zakładano, a badanie można zakończyć wcześniej bez utraty mocy statystycznej. Z tego powodu badanie zakończono około rok wcześniej niż pierwotnie planowano.

a) Dane dla pacjentów z dostępnym wynikiem MRI, IFN $\beta$ 1a *im* n=141, PLC n=132.

#### Ocrelizumab Phase II

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa OCR, IFN $\beta$ 1a *im* i PLC w leczeniu pacjentów z RRMS.

#### KRYTERIA WŁĄCZENIA

- wiek: 18–55 lat ze zdiagnozowanym RRMS;
- wynik EDSS 1–6 pkt;
- $\geq 2$  udokumentowane rzuty MS w okresie ostatnich 3 lat, z czego  $\geq 1$  wystąpił w ciągu roku przed rozpoczęciem badania;
- wynik MRI ukazujący  $\geq 6$  zmian T2 lub 2 rzuty w ciągu roku przed skringiem.

#### NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA

- pierwotnie lub wtórnie postępująca postać MS;
- czas trwania choroby > 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS  $\leq 2$  podczas skringingu;
- choroby neurologiczne i autoimmunologiczne obecnie lub w wywiadzie;
- przeciwwskazania do IFN $\beta$ 1a;
- terapia RTX lub terapia mająca wpływ na liczbę limfocytów w wywiadzie;
- leczenie blokerami transportu limfocytów w ciągu 24 tyg. przed randomizacją;
- leczenie IFN $\beta$ , GA, IVIG, plazmaferezą lub terapiami immunosupresyjnymi w ciągu 12 tyg. przed randomizacją;
- leczenie kortykosteroidami systemowymi w ciągu 4 tyg. przed randomizacją.

POPULACJA		IFN $\beta$ 1a <i>im</i>	PLC	Różnica między grupami
<b>Liczebność grupy</b>		54 <sup>a</sup>	54	
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>		41	33	
<b>Rasa (%)</b>	<b>kaukaska</b>	98	96	
	<b>inne</b>	2	4	
<b>Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)</b>		38,1 (9,3)	38,0 (8,8)	
<b>Czas trwania choroby w latach: mediana (zakres)<sup>b</sup></b>		5,3 (0,8-35,2)	4,8 (0,6-26,2)	
<b>Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)</b>		3,1 (1,5)	3,2 (1,4)	
<b>Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)</b>		2,3 (5,26)	1,6 (4,05)	
<b>Rzuty w ciągu</b>	<b>Liczba rzutów: średnia (SD)</b>	bd	bd	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).



Ocrelizumab Phase II				
ostatnich 3 lat	0	0	0	
Liczba rzutów (%)	1	0	7	
	2	56	48	
	≥3	44	44	
	TAK (%)	31	30	
Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd	
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		bd	bd	
Wcześniejsze leczenie DMT	0			
	1			
	Liczba linii (%)	2	bd	bd
	3			
	≥4			
SCHEMAT BADANIA				
Schemat badania	IFNβ1a <i>im</i> vs OCR vs PLC; Układ: równoległy			
Schemat leczenia w grupie badanej	IFNβ1a (Avonex) <i>im</i> w dawce 30 µg OW			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC w schemacie imitującym OCR.			
Kointerwencje	MP <i>iv</i> 100 mg w celu redukcji reakcji związanych z podaniem leków. Stosowano także doustne leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe (np. paracetamol) oraz przeciwhistaminowe (np. difenhydramine)			
Okres leczenia	24 tyg.			
Okres obserwacji	Do 144 tyg.			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA			
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>			
Randomizacja	TAK, (IVRS ze stratyfikacją)			
Ukrycie kodu alokacji	TAK			
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE<sup>c</sup></li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul>			
Analiza wyników	mITT – uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku			
Utrata z badania <sup>d</sup>	<p>IFNβ1a <i>im</i>, N=55: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2%, Utrata z badania: 7%.</p> <p>PLC, N=54: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%; Utrata z badania: 0%.</p> <p>Utrata z badania opisana prawidłowo</p>			
Ocena błędów systematycznych wg Cochrane	Aneks C.3			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)			
Sponsor badania	Genentech, Inc i Roche Pharma AG, Biogen Idec			

**Ocrelizumab Phase II****Parametry podlegające ocenie w badaniu**

I-rzędowy pk: Łączna liczba zmian GD w MRI.  
 Pozostałe pk: roczna częstość rzutów, odsetek pacjentów wolnych od nowych rzutów, zmiany w obrazie MRI, profil bezpieczeństwa  
 Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 18,0.

**KOMENTARZ**

Badanie było 4-ramienne (OCR 600 mg vs OCR 1000 mg vs IFNβ1a *im* vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (IFNβ1a *im* i PLC) opisane w tabeli.

- a) Do grupy IFNβ1a *im* zrandomizowano 55 pacjentów (jeden pacjent nie przyjął leczenia);  
 b) Czas od diagnozy w latach wynosił [mediana (zakres)] w grupie IFNβ1a *im*: 3,3 (0,1-20,2) a w grupie PLC: 2,7 (0,1-19,2)  
 c) W grupach przyjmujących placebo i OCR, zaslepienie było podwójne, natomiast w grupie przyjmującej IFN zaslepieno tylko alokację i ocenę wyników;  
 d) Do 24 tyg. badania.

**PRISMS**

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa IFNβ1a *sc* w leczeniu RRMS w porównaniu do PLC.

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

- wiek >18 lat;
- RRMS trwające ≥1 rok;
- wynik EDSS 0-5;
- ≥2 rzuty SM w okresie ostatnich 2 lat.

**KRYTERIA WYKLUCZENIA**

- terapia IFN, napromienianiem węzłów chłonnych, cyklofosfamidem, innymi lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi w ostatnich 12 mies.

POPULACJA	IFNβ1a <i>sc</i>	PLC	Różnica między grupami
Liczebność grupy	184	187	
Odsetek mężczyzn (%)	34	25	
Rasa (%)	kaukaska	bd	bd
	azjatycka	bd	bd
	inne	bd	bd
Wiek pacjentów w latach: mediana [IQR]	35,6 [28,4-41,0]	34,6 [28,8-40,4]	
Czas trwania choroby w latach: mediana [IQR]	6,4 [2,9-10,3]	4,3 [2,4-8,4]	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)	2,5 (1,3)	2,4 (1,2)	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)	bd	bd	
Liczba rzutów: średnia (SD)	3,0 (1,1)	3,0 (1,3)	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów (%)		
	0	0	0
	1	0	0
	2	40	41
	≥3	60	59
Wcześniejsze leczenie DMT	TAK (%)	0	0
	Liczba linii: średnia (SD)	nd	nd

Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).

PRISMS		
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	nd	nd
	0	
	1	
Liczba linii (%)	2	nd
	3	nd
	≥4	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	IFNβ1a sc vs PLC; Układ: równoległy	
Schemat leczenia w grupie badanej	IFNB1a (Rebif) sc w dawce 44 µg TIW	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC sc	
Kointerwencje	MP iv 1g przez 3 kolejne dni w rzucie SM, paracetamol profilaktycznie w leczeniu objawów grypopodobnych	
Okres leczenia	2 lata	
Okres obserwacji		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Randomizacja	TAK (komputerowa ze stratyfikacją)	
Ukrycie kodu alokacji	TAK	
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> </ul> Brak opisu metody	
Analiza wyników	ITT	
Utrata z badania	IFNβ1a sc, N=184: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%, Przerwanie terapii: 10%, Przerwanie badania: 3%. PLC, N=187: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%, Przerwanie terapii: 9%, Przerwanie badania: 5%. Utrata opisana prawidłowo	
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)	
Sponsor badania	Ares Serono International SA	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: Liczba rzutów choroby w trakcie trwania badania. Pozostałe pk: Czas do wystąpienia I i II rzutu, postęp niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥1 pkt utrzymujący się ≥3 mies.) Skala niewydolności ruchowej ( <i>ambulation index</i> ), zapotrzebowanie na terapię steroidową i hospitalizację, aktywność choroby w obrazach MRI, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym; poprawa przebiegu choroby wg EDSS, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd	
KOMENTARZ		

**PRISMS**

Badanie było 3-ramienne (IFNβ1a 22 µg sc vs IFNβ1a 44 µg sc vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tyko dwa ramiona (IFNβ1a 44 µg sc i PLC) opisane w tabeli.

**C.1.12. PegIFNβ vs PLC****ADVANCE**

Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PegIFNβ1a w porównaniu do PLC w leczeniu RRMS.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA**

1. wiek 18-65 lat;
2. RRMS wg kryteriów McDonald'a;
3. wynik EDSS 0,0-5,0;
4. ≥2 rzuty choroby w okresie 3 lat przed włączeniem do badania, przy czym ≥1 rzut w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania.

**NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA**

1. inna niż RRMS postać MS;
2. wcześniejsze leczenie IFN >4 tyg., natomiast leczenie musiało być przerwane w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;
3. istotna klinicznie choroba serca, endokrynologiczna, hematologiczna, wątroby, immunologiczna, metaboliczna, urologiczna, płuc, neurologiczna, dermatologiczna, psychiczna lub nerek w wywiadzie, która wykluczałaby udział w badaniu;
4. rzut choroby, który wystąpił w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub pacjent nie ustabilizował się do czasu randomizacji;
5. wcześniejsze leczenie PegIFNβ1a;
6. historia nadwrażliwości lub nietolerancji acetonofenu (paracetamolu), ibuprofenu, naproksenu lub aspiryny, które wykluczałyby zastosowanie co najmniej jednego z nich podczas badania;
7. wcześniejsze stosowanie terapii całkowitym promieniowaniem limfatycznym, CLB, FNG, szczepionką receptora limfocytów T lub T-komórkową lub innym przeciwciałem monoklonalnym (RTX, NAT, ALEM);
8. terapia cytoksanem lub MXN w ciągu rok przed rozpoczęciem badania;
9. terapia cyklosporyną, IVIG, azatiopryną, mykofenolanem, MTX lub wymiana osocza w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;
10. terapia kortykosteroidami systemowymi w ciągu 50 dni przed rozpoczęciem badania;
11. stosowanie leku GA w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania;

POPULACJA		PegIFNβ1a	PLC	Różnica między grupami
Liczba osób w grupie		512	500	
Odsetek mężczyzn (%)		29	28	
Rasa (%)	kaukaska	81	82	
	inne	19	18	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		36,9 (9,8)	36,3 (9,7)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		6,9 (6,6)	6,3 (6,3)	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,5 (1,3)	2,4 (1,2)	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)		1,2 (3,4)	1,6 (3,8)	
Liczba rzutów: średnia (SD)		1,6 (0,7)	1,6 (0,7)	
Rzuty w ciągu ostatniego roku	Liczba rzutów (%)			
	0			
	1			
	2	bd	bd	
	≥3			

ADVANCE			
Liczba rzutów: średnia (SD)		2,6 (1,0)	2,6 (1,0)
Rzuty w ciągu ostatnich 3 lat	Liczba rzutów (%)		
	0		
	1	bd	bd
	2		
	≥3		
TAK (%) <sup>a</sup>		bd	bd
Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		bd	bd
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii (%)		
	0		
	1		
	2	bd	bd
	3		
	≥4		
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	PegIFNβ1a vs PLC; Układ: równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	PegIFNβ1a (Plegridy) sc w dawce 125 µg co 2 tyg.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję		
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia			
Okres obserwacji	48 tyg.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
Randomizacja	TAK, (IVRS ze stratyfikacją)		
Ukrycie kodu alokacji	TAK		
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>osoby oceniające wyn ki: TAK</li> <li>PLC imitujące ocenianą interwencję</li> </ul>		
Analiza wyników	mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)		
Utrata z badania	Peg-IFNβ1a: 74/512 (14%), PLC: 44/500 (9%); Dodatkowo w przypadku 3 pacjentów wystąpił błąd randomizacji (naruszenie kryteriów włączenia lub wykluczenia) oraz w przypadku 1 pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane po randomizacji, ale przed leczeniem. Nie podano do jakich grup zostali zrandomizowani ci pacjenci. Przyczyny utraty opisane niejasno		
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)		
Sponsor badania	Biogen Idec		

ADVANCE	
---------	--

<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: roczna częstość rzutów. Pozostałe pk: Rzuty MS, zmiana w skali EDSS, zmiany w obrazach MRI, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 15.0
---	--

KOMENTARZ
-----------

Badanie było 3-ramienne (PegIFNβ1a co dwa tyg. vs PegIFNβ1a co 4 tyg. vs PLC) i ze względu na zakres AK uwzględniono tylko dwa ramiona (PegIFNβ1a co dwa tyg. i PLC) opisane w tabeli.

a) W całej populacji badanej wcześniej leczonych było 260 (17%) pacjentów.

### C.1.13. IFNβ vs IFNβ

Etemadifar 2006
-----------------

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IFNβ1b (Betaferon) oraz IFNβ1a (Avonex i Rebif) w leczeniu pacjentów z RRMS.

KRYTERIA WŁĄCZENIA
--------------------

1. wiek 15-50 lat;
2. zdiagnozowana RRMS wg Poser;
3. wynik EDSS 0-5 pkt;
4. ≥2 udokumentowane rzuty MS w okresie ostatnich 2 lat.

KRYTERIA WYKLUCZENIA
----------------------

1. ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na IFN lub inne składniki leków w wywiadzie;
2. choroby neurologiczne, psychiczne, sercowe, endokrynologiczne, hematologiczne, wątroby, nerek, czynne nowotwory złośliwe, choroby autoimmunologiczne oraz inne choroby przewlekłe;
3. niekontrolowane zespoły napadowe, myśli samobójcze lub ciężka depresja w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania.

POPULACJA		IFNβ1b	IFNβ1a sc	IFNβ1a im	Różnica między grupami
<b>Liczebność grupy</b>		30	30	30	
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>		41	32	27	
<b>Rasa (%)</b>	<b>kaukaska</b>	bd	bd	bd	
	<b>inne</b>	bd	bd	bd	
<b>Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)</b>		29,9 (1,4)	27,4 (1,2)	28,1 (1,2)	
<b>Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)</b>		3,7 (2,3)	3,0 (2,2)	2,9 (2,3)	
<b>Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)</b>		1,9 (0,7)	2,1 (1,0)	1,9 (1,1)	
<b>Liczba zmian wzmożonych GD: średnia (SD)</b>		bd	bd	bd	
<b>Liczba rzutów: średnia (SD)</b>		2,2 (0,7)	2,4 (1,0)	2,0 (0,8)	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
<b>Rzuty w ciągu ostatniego roku</b>	<b>0</b>	0	0	0	
	<b>1</b>	0	0	0	
	<b>2</b>	67	60	83	
	<b>≥3</b>	33	40	17	
<b>TAK (%)</b>		bd	bd	bd	
<b>Wcześniejsze leczenie DMT</b>	<b>Liczba linii: średnia (SD)</b>	bd	bd	bd	
	<b>Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)</b>	bd	bd	bd	

Etemadifar 2006				
	0			
	1			
Liczba linii (%)	2	bd	bd	bd
	3			
	≥4			
SCHEMAT BADANIA				
Schemat badania	IFNβ1b vs IFNβ1a sc vs IFNβ1a im; Układ: równoległy			
Schemat leczenia	IFNβ1a (Rebif) sc w dawce 44 µg TIW IFNβ1a (Avonex) im w dawce 30 µg OW IFNβ1b (Betaferon) sc w dawce 250 µg EOD			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia				
Okres obserwacji	24 mies.			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA			
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>			
Randomizacja	TAK (brak opisu metody)			
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne			
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul>			
Analiza wyników	ITT			
Utrata z badania	bd			
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Iran)			
Sponsor badania	bd			
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Punkty końcowe: Zmiana punktacji EDSS, liczba rzutów, odsetek pacjentów bez rzutu, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd.			
KOMENTARZ				
-				
EVIDENCE				
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie , prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IFNβ1a podawanego podskórnie i domięśniowo w leczeniu pacjentów z RRMS.				
KRYTERIA WŁĄCZENIA				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. pacjenci ze zdiagnozowanym RRMS, wcześniej nie leczeni IFN;</li> <li>2. wynik EDSS 0–5,5 pkt;</li> <li>3. ≥2 udokumentowane rzuty MS w okresie ostatnich 2 lat.</li> </ol>				

EVIDENCE				
KRYTERIA WYKLUCZENIA				
1. wcześniejsza terapia IFN, CLB lub całkowitym naświetlaniem węzłów chłonnych; 2. terapii GA lub cytokinami w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 3. terapia IVIG w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 4. stosowanie innych środków immunomodulujących w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania.				
POPULACJA	IFNβ1a <i>sc</i>	IFNβ1a <i>im</i>	Różnica między grupami	
Liczebność grupy	339	338	nd	
Odsetek mężczyzn (%)	25	25	p=0,97	
Rasa (%)	kaukaska	92	90	p=0,38
	inne	8	10	bd
Wiek pacjentów w latach: średnia (zakres)	38,3 (18-55)	37,4 (18-55)	p=0,18	
Czas trwania choroby w latach: średnia	6,5	6,7	p=0,59	
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia	2,3	2,3	p=0,99	
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia	1,9	2,5	p=0,51	
Liczba rzutów: średnia	2,6	2,6	p=0,44	
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	0			
	Liczba rzutów (%)	1		
	2	bd	bd	nd
	≥3			
	TAK (%)	bd	bd	nd
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd	nd
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd	nd
	0			
	Liczba linii (%)	1		
	2	bd	bd	nd
3				
≥4				
SCHEMAT BADANIA				
Schemat badania	IFNβ1a <i>sc</i> vs IFNβ1a <i>im</i> ; Układ: równoległy			
Schemat leczenia w grupie badanej	IFNβ1a (Rebif) <i>sc</i> w dawce 44 µg TIW			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IFNβ1a (Avonex) <i>im</i> w dawce 30 µg OW			
Kointerwencje	acetaminofen lub NSAIDs w przypadku wystąpienia objawów grypopodobnych lub jako profilaktyka.			
Okres leczenia	Mediana 62 tyg. (48 tyg. od ostatniego włączonego pacjenta)			
Okres obserwacji				
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA			



EVIDENCE	
Testowana hipoteza	Superiority
Randomizacja	TAK (metodą blokową ze stratyfikacją)
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK</li> </ul>
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę leku)
Utrata z badania	<p><u>IFN<math>\beta</math>1a sc, N=339:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%; Przerwanie terapii: 7%; Przerwanie badania: 4%.</p> <p><u>IFN<math>\beta</math>1a im, N=338:</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%; Przerwanie terapii: 6%; Przerwanie badania: 4%.</p> <p><u>Utrata z badania opisana prawidłowo do 48 tyg. badania. Dla pozostałych punktów odcięcia opis niejasny.</u></p>
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Serono Inc.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: Odsetek pacjentów wolnych od nowych rzutów Pozostałe pk: częstość rzutów, rzuty MS, czas do kolejnego rzutu, NEDA, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd.

## KOMENTARZ

-

## INCOMIN

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IFN $\beta$ 1a i IFN $\beta$ 1b w leczeniu RRMS.

## KRYTERIA WŁĄCZENIA

1. wiek 18-50 lat;
2. zdiagnozowana RRMS wg Poser;
3. wynik EDSS 1–3,5 pkt;
4.  $\geq 2$  udokumentowane rzuty MS w okresie ostatnich 2 lat;
5. Brak nowych rzutów choroby i leczenia kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania.

## KRYTERIA WYKLUCZENIA

1. wcześniejsza terapia IFN $\beta$ , terapią immunosupresyjną lub immunomodulacyjną (wyjątek stanowią kortykosteroidy);
2. ciężka depresja oraz próba samobójcza w wywiadzie;
3. klinicznie istotna choroba serca, wątroby, nerek lub szpiku kostnego.

POPULACJA	IFN $\beta$ 1a im	IFN $\beta$ 1b sc	Różnica między grupami
Liczebność grupy	92	96	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).
Odsetek mężczyzn (%)	38	31	
Rasa (%)	kaukaska	bd	
	inne	bd	

INCOMIN			
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		34,9 (7,9)	38,8 (7,1)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		6,7 (5,4)	5,9 (4,2)
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)		2,0 (0,7)	2,0 (0,7)
Liczba zmian wzmocnionych GD: mediana (zakres)		1 (0-3)	0 (0-3)
Liczba rzutów: średnia (SD) <sup>a</sup>		1,4 (0,5)	1,5 (0,7)
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów (%)	0	
		1	bd
		2	bd
		≥3	
		TAK (%)	0
Liczba linii: średnia (SD)		bd	bd
Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)		bd	bd
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii (%)	0	
		1	
		2	bd
		3	
		≥4	
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania		IFNβ1a vs IFNβ1b; Układ: równoległy	
Schemat leczenia w grupie badanej		IFNβ1b (Betaferon) sc w dawce 250 µg EOD	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej		IFNβ1a (Avonex) im w dawce 30 µg OW	
Kointerwencje		Pacjenci przyjmowali paracetamol (4x500 mg/dobę) jako profilaktykę przeciw gorączce i objawom grypopodobnym. Dodatkowo, podczas każdego nowego rzutu charakteryzującego się punktacją ≥3 w co najmniej jednej domenie funkcjonalnej i ≥2 w co najmniej 3 domenach funkcjonalnych skali Kurtzkiego pacjentom podawano MP w dawce 1 g/dobę (przez 5-10 dni).	
Okres leczenia		24 mies.	
Okres obserwacji			
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IIA	
Testowana hipoteza		Superiority	
Randomizacja		TAK (komputerowa ze stratyfikacją)	
Ukrycie kodu alokacji		TAK	
Zaślepienie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: NIE</li> <li>• osoby oceniające wyniki: TAK (wyn ki MRI); NIE (wyniki kliniczne)</li> </ul>	
Analiza wyników		Skuteczność: ITT i mITT (wszyscy pacjenci dla których dostępny był wynik ≥1 wynik MRI <i>post-baseline</i> ) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli okres FU)	

INCOMIN				
<b>Utrata z badania</b>	<p><b>IFNβ1a im, N=92:</b>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%;  Przerwanie terapii: 21%,  Przerwanie badania: 4%.</p> <p><b>IFNβ1b sc, N=96:</b>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0%;  Przerwanie terapii: 11%,  Przerwanie badania: 2%.</p> <p><u>Utrata z badania opisana prawidłowo</u></p>			
<b>Ocena błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Aneks C.3			
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Włochy)			
<b>Sponsor badania</b>	Istituto Superiore di Sanita' of the Italian Ministry of Health, Italian MS Society			
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: Odsetek pacjentów wolnych od nowych rzutów Pozostałe pk: roczna częstość rzutów, odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności, zmiana wyn ku EDSS, czas do progresji niepełnosprawności, zmiany w obrazie MRI, profil bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd.			
KOMENTARZ				
-				
a) ARR;				
Stępień 2013				
Badanie randomizowane zaprojektowane w celu oceny skuteczności stosowania IFNβ1a i IFNβ1b w leczeniu RRMS.				
KRYTERIA WŁĄCZENIA				
<ol style="list-style-type: none"> <li>RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>wynik EDSS 0,0-6,5 pkt;</li> <li>1-10 rzutów choroby w ciągu 1-5 ostatnich lat.</li> </ol>				
KRYTERIA WYKLUCZENIA				
<ol style="list-style-type: none"> <li>pierwotnie lub wtórnie postępująca postać MS lub inna choroba przewlekła (w tym depresja, choroby wątroby, nerek lub tarczycy oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych);</li> <li>stosowanie gl kokortykoidów w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>stosowanie terapii INFβ lub innym lekiem immunomodulującym przed rozpoczęciem badania.</li> </ol>				
POPULACJA	IFNβ1a im	IFNβ1b sc	Różnica między grupami	
<b>Liczebność grupy<sup>a</sup></b>	37	31		
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>	35	28		
<b>Rasa (%)</b>	<b>kaukaska</b>	bd	bd	
	<b>inne</b>	bd	bd	
<b>Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)</b>	32,6 (5,8)	33,5 (3,6)	Wyjściowa charakterystyka nie różni się istotnie pomiędzy grupami (nie podano danych szczegółowych).	
<b>Czas trwania choroby w mies.: średnia (SD)</b>	19,1 (19,4)	23,0 (22,0)		
<b>Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)</b>	2,3 (1,0)	2,1 (1,0)		
<b>Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)</b>	bd	bd		
<b>Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat</b>	<b>Liczba rzutów: średnia (SD)</b>	bd		bd
	<b>Liczba rzutów (%)</b>	<b>0</b>		bd
	<b>1</b>	bd		

Stępień 2013			
	2		
	≥3		
	TAK (%)	bd	bd
	Liczba linii: średnia (SD)	bd	bd
	Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)	bd	bd
Wcześniejsze leczenie DMT	0		
	1		
	2	bd	bd
	3		
	≥4		
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	IFNβ1a vs IFNβ1b; Układ: równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	IFNβ1a (Avonex) <i>im</i> w dawce 30 µg OW		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IFNβ1b (Betaferon) <i>sc</i> w dawce 250 µg EOD		
Kointerwencje	Wszystkie nowe rzuty choroby były leczone MP w dawce 1 g/dobę przez 3-5 dni.		
Okres leczenia			
Okres obserwacji	3 lata		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	bd		
Randomizacja	TAK (brak opisu metody)		
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne		
Zaślepienie	bd		
Analiza wyników	PP (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli leczenie i dla których były dostępne wyniki końcowe)		
Utrata z badania	<p style="text-align: center;"><u>IFNβ1a <i>im</i>, N= 37:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd;  Przerwanie terapii: bd,  Przerwanie badania: 46%.</p> <p style="text-align: center;"><u>IFNβ1b, N= 31:</u>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd;  Przerwanie terapii: bd,  Przerwanie badania: 42%.</p> <p style="text-align: center;"><u>Utrata z badania opisana prawidłowo</u></p>		
Ocena błędu systematycznego wg Cochrane	Aneks C.3		
Lokalizacja badania	Polska		
Sponsor badania	bd		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Punkty końcowe: zmiany punktacji EDSS, roczna częstość rzutów, wyniki badań laboratoryjnych. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd		
KOMENTARZ			

## Stępień 2013

-

a) Charakterystykę wyjściową podano dla pacjentów, którzy ukończyli badanie.

## C.2. Charakterystyka badań obserwacyjnych

## Kalincik 2017

Wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, oceniające skuteczność alemtuzumabu z natalizumabem, fingolimodem oraz IFNβ1a sc wśród pacjentów chorujących na postać rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego leczonych do 5 lat na podstawie danych zgromadzonych przez 71 ośrodków wchodzących w skład grupy badawczej MBase oraz 6 ośrodków z Wielkiej Brytanii i Niemiec.

## KRYTERIA WŁĄCZENIA

1. potwierdzone rozpoznanie RRMS;
2. ekspozycja na jeden z badanych leków (ALEM, NAT, FNG, IFNβ1a sc);
3. brak wcześniejszego stosowania przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych;
4. brak wcześniejszego uczestnictwa w badaniach klinicznych z randomizacją;
5. minimalna liczba odnotowanych obowiązkowych kontroli w okresie obserwacji (12 mies. przed rozpoczęciem leczenia, 2 oceny niepełnosprawności w trakcie leczenia w odstępie ≥6 mies.);
6. minimalny zakres odnotowywanych danych (płeć, wiek, czas wystąpienia pierwszego objawu MS, daty wystąpienia kolejnych rzutów choroby, przebieg kliniczny MS, ocenę niepełnosprawności po 3–6 mies. od rozpoczęcia leczenia);
7. leczenie ciągle, prowadzone przez ≥6 mies.;
8. wystąpienie ≥1 rzutu choroby w ciągu roku przed rozpoczęciem leczenia;
9. wiek ≤65 lat;
10. czas od pierwszych objawów stwardnienia rozsianego wynoszący do 10 lat;
11. ocena w skali EDSS ≤6,5

## KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA	ALEM vs NAT		ALEM vs FNG		ALEM vs IFNβ1a sc		
	ALEM	NAT	ALEM	FNG	ALEM	IFNβ1a sc	
<b>Liczebność grupy</b>	138	223	114	195	156	282	
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>	30	34	28	27	29	26	
<b>Rasa (%)</b>	<b>kaukaska</b>	bd	bd	bd	bd	bd	
	<b>azjatycka</b>	bd	bd	bd	bd	bd	
	<b>inne</b>	bd	bd	bd	bd	bd	
<b>Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)</b>	33 (9)	33 (10)	33 (8)	34 (10)	33 (8)	33 (9)	
<b>Czas trwania choroby w latach: mediana (IQR)</b>	3,3 (2,1–6,3)	2,7 (1,0–7,6)	3,9 (2,4–6,6)	4,2 (1,6–8,1)	3,1 (1,9–6)	2,8 (1,3–6,5)	
<b>Wynik w skali EDSS: mediana (IQR)</b>	3,0 (2,0–4,5)	3,0 (2,0–4,5)	3,0 (1,6–4,0)	3,0 (1,5–4,5)	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (2,0–4,0)	
<b>Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
<b>Rzuty w ciągu ostatniego roku</b>	<b>Liczba rzutów: średnia (SD)<sup>a</sup></b>	2 (1,3)	2 (1)	1,8 (1,1)	1,7 (0,8)	2 (1,3)	2,1 (1)
	<b>0</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	<b>1</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	<b>2</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	<b>≥3</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Wcześniejsze TAK (%)</b>	36	45	54	57	35 <sup>b</sup>	35 <sup>b</sup>	

Kalencik 2017							
<b>leczenie DMT</b>	<b>Liczba linii: mediana (IQR)</b>	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–2)	0 (0–1)	0 (0–1)
	<b>Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	<b>0</b>	64	55	46	43	65	65
	<b>1</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	<b>Liczba linii (%)</b>						
	<b>2</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	<b>3</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	<b>≥4</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
SCHEMAT BADANIA							
<b>Schemat badania</b>	ALEM vs NAT, ALEM vs FNG, ALEM vs IFNβ1a sc						
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	ALEM: 12–24 mg <i>iv</i> raz na dobę przez 5 dni w cyklu 1. lub przez 3 dni w cyklu 2.						
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	NAT: 300 µg <i>iv</i> co 4 tyg. FNG: 0,5 mg <i>po</i> raz na dobę IFNβ1a: 44 µg <i>sc</i> 3 razy w tyg.						
<b>Kointerwencje</b>	bd						
<b>Okres leczenia</b>	3–5 lat						
<b>Mediana okresu obserwacji (IQR)</b>	ALEM vs NAT: 2,1 (1,0–3,4) lat ALEM vs FNG: 1,7 (1,1–2,3) lat ALEM vs IFNβ1a sc: 2,1 (1,0–3,9) lat						
OCENA WIARYGODNOŚCI							
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIIB <sup>c</sup>						
<b>Testowana hipoteza</b>	bd						
<b>Analiza wyników</b>	nd						
<b>Utrata z badania</b>	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> bd <u>Przerwanie terapii:</u> bd <u>Przerwanie badania:</u> bd						
<b>Ocena w skali NOS</b>	9/9						
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (23 kraje)						
<b>Sponsor badania</b>	National Health and Medical Research Council of Australia, University of Melbourne						
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	I-rzędowy pk: ARR Pozostałe pk: skumulowane ryzyko rzutu choroby, nasilenie niepełnosprawności, poprawa niepełnosprawności, odsetek chorych z poprawą nasilenia niepełnosprawności, odsetek chorych z brakiem nasilenia niepełnosprawności Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd						
KOMENTARZ							
Charakterystykę badań przedstawiono dla uwzględnionych w analizie dopasowanych kohort, spośród wszystkich spełniających kryteria włączenia do badania pacjentów (ALEM: 189 pacjentów, NAT: 1160 pacjentów, FNG: 828 pacjentów, IFNβ1a sc: 2155 pacjentów). Procedurę dopasowania kohort w badaniu wykonano w celu zmniejszenia różnic pomiędzy grupami w zakresie efektu predyspozycji.							

a) Średnia rzutów w ciągu 12 mies. przed oceną początkową.

b) W badaniu podano, iż odsetek pacjentów leczonych najbardziej aktywnymi terapiami (IFNβ, GA, DMF, FNG, NAT, MTX, inne) wyniósł 31% w grupie ALEM oraz 34% w grupie IFNβ1a sc.

c) W badaniu nie określono jednoznacznie czy badanie jest prospektywne, czy retrospektywne. Ze względu na obecność w kryteriach włączenia wyrażenia przez pacjentów świadomej zgody na udział w badaniu przyjęto, iż badanie to jest prospektywne. Jednakże możliwe jest, iż prospektywnie badano wyłącznie kohortę leczoną ALEM, natomiast dane dla komparatorów zostały zebrane retrospektywnie.

### C.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych

Tabela 62.  
Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
<b>ALEM vs IFNβ1a sc</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niejasne	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>CAMMS223</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Minimalizacja z uwzględnieniem wieku, płci oraz wyjściowych wartości punktacji EDSS	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów.	Analiza ITT, przy czym wysoka nieproporcjonalna utrata pacjentów pomiędzy grupą ALEM a IFNβ1a. Brak opisu metody implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>CARE-MS-I</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja za pomocą IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka.	Przydział prowadzony centralnie.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów (z wyjątkiem EDSS).	Analiza mITT oraz niska i nieproporcjonalna utrata pacjentów z obu grup badanych. Brak opisu metody implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>CARE-MS-II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja za pomocą IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka.	Przydział prowadzony centralnie.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów (z wyjątkiem EDSS).	Analiza mITT oraz niska i nieproporcjonalna utrata pacjentów z obu grup badanych. Brak opisu metody implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa (dla grup ALEM 12 mg i PLC).	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>FNG vs PLC</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>FREEDOMS</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralną metodą blokową, ze stratyfikacją względem	Przydział prowadzony centralnie.	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencje	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów.	Analiza ITT, przy czym wysoka ale porównywalna utrata pacjentów z obu ramion. Brakujące dane nie zostały implementowane.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	ośrodka badawczego							
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>FREEDOMS-II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego	Przydział prowadzony centralnie.	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów.	Analiza ITT, przy czym wysoka i proporcjonalna utrata pacjentów z obu ramion. Brak opisu metody implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Japanese Phase II Study</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna z użyciem systemu komputerowego ze stratyfikacją ze względu na obecność zmian Gd+	Przydział prowadzony centralnie	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza mITT, dobrze opisana i niska utrata pacjentów z badania. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>FNG vs IFNβ1a</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niejasne	Niejasne	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>GOLDEN</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak opisu metody randomizacji.	Brak informacji pozwalających na ocenę	Brak zaślepienia personelu i pacjentów	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza mITT, duża utrata z badania w grupie IFN. W przypadku danych utraconych uwzględniano ostatni dostępny wynik.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>TRANSFOR MS</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna metodą blokową z wykorzystaniem IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka	Przydział prowadzony centralnie	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję ( <i>double-dummy</i> ).	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza mITT, jednak niewielka i prawidłowo opisana utrata z badania. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>NAT vs PLC</b>								



Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	
<b>AFFIRM</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa metodą blokową z IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka.	Przydział prowadzony centralnie	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Brak opisu metody.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza ITT dla skuteczności, mITT dla bezpieczeństwa, niska i prawidłowo opisana utrata z badania. Brak opisu metody implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	
<b>Saida 2017</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją metodą IVRS	Przydział prowadzony centralnie	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Brak opisu metody.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza ITT, dobrze opisana i niska utrata pacjentów z badania. Brakujące dane zostały przypisane za pomocą interpolacji liniowej między dwiema sąsiednimi niebrakującymi wartościami. Zastosowano również LOCF.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>TFN vs PLC</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie	
<b>TEMSo</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja przeprowadzona metodą blokową, z wykorzystaniem IVRS, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek oraz wyjściowy wynik EDSS ( $\leq 3,5$ vs $> 3,5$ ).	Przydział prowadzony centralnie	Zaślepienie podwójne, jednak brak opisu metody.	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Analiza mITT, wysoka, jednak dobrze opisana utrata z badania. Porównywalna utrata pomiędzy ramionami. Stosowano imputację brakujących danych dla wybranych punktów końcowych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	
<b>Teri in MS</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją względem wyjściowej	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów.	Analiza ITT i mITT, przy czym wysoka i nieproporcjonalna utrata pacjentów z badania	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne		
	punktacji EDSS.		interwencje.		między grupami. Brakujące dane przypisywano za pomocą metody LOCF.				
<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie		
<b>TOWER</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa metodą blokową z IVRS ze stratyfikacją ze względu na ośrodek oraz wyjściowy wynik EDSS ( $\leq 3,5$ vs $> 3,5$ )	Przydział prowadzony centralnie	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję.	Brak informacji pozwalających na ocenę	Analiza mITT, wysoka, poprawnie opisana utrata z badania. Porównywalna utrata pomiędzy ramionami. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.	
<b>TFN vs IFN<math>\beta</math>1a sc</b>									
<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie		
<b>TENERE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna z wykorzystaniem IVRS, ze stratyfikacją względem kraju oraz wyjściowego wyniku EDSS ( $\leq 3,5$ i $> 3,5$ )	Przydział prowadzony centralnie	Brak zaślepienia pomiędzy TFN 14 mg a IFN $\beta$ 1a. Może mieć wpływ na wyniki końcowe badania	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza ITT i mITT, wysoka ale prawidłowo opisana utrata z badania. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.	
<b>DMF vs GA</b>									
<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie		
<b>CONFIRM</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu głosowego ze stratyfikacją ze względu na	Przydział prowadzony centralnie	DMF vs PLC podwójnie zaślepienie	Brak zaślepienia w grupach GA vs PLC, może mieć wpływ na wyniki	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza mITT, wysoka (szczególnie w grupie PLC), jednak dobrze opisana utrata z badania. Brakujące dane MRI zostały imputowane przy użyciu danych zebranych <i>post-baseline</i> , zakładając, że nowe zmiany rozwijają	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	ośrodek					się ze stałą szybkością.		
<b>DMF vs PLC</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	
<b>DEFINE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna przeprowadzona metodą IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka.	Przydział prowadzony centralnie	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza mITT, wysoka, jednak prawidłowo opisana utrata z badania. Porównywalna utrata pomiędzy ramionami. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>GA vs PLC</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Wysokie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	
<b>Bornstein 1987</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Zastosowano minimalizację.	Przydział znany asystentowi odpowiedzialnemu za dystrybucję leków oraz odpowiedzialnemu za zbieranie wyników raportowanych przez pacjentów ( <i>patient's self evaluation</i> ).	Zaślepienie podwójne, nie opisano metody, przy czym przydział do grup znany był asystentowi, który był odpowiedzialny za przygotowanie, oznakowanie i dystrybucję leku.	Ocena neurologiczna wykonywana przez zaślepionych ekspertów.	Analiza mITT, niska utrata z badania, jednak nie opisano przyczyn utraty oraz brak dokładnego podziału na grupy. Brak opisu implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niejasne	Niskie	Niejasne	Niejasne	Wysokie	Niskie	
<b>Copolymer 1 MS Study Group</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Przydział prowadzony centralnie.	Zaślepienie podwójne, brak opisu metody		Analiza ITT, niska utrata z badania, jednak nie opisano przyczyn utraty oraz brak opisu implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie
<b>European/ Canadian GA Study</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na ośrodek przeprowadzona centralnie metodą komputerową	Przydział prowadzony centralnie.	Zaślepienie podwójne, jednak brak opisu metody.	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Analiza ITT i PP, niska i prawidłowo opisana utrata z badania, do implementowania danych utraconych zastosowano LOCF.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>GALA</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna metodą blokową ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	Przydział prowadzony centralnie.	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza ITT i PP, niska i porównywalna pomiędzy grupami utrata z badania. Brak danych na temat implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>GATE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny oraz liczbę zmian T1 GD+	Przydział prowadzony centralnie	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza mITT oraz PP, niska i porównywalna pomiędzy grupami utrata z badania. Pacjenci, dla których nie był dostępny wynik pomiędzy 7 a 9 mies. nie byli uwzględniani w analizie, uwzględniano natomiast pacjentów z $\geq 1$ wynikiem z tego okresu.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>IFN vs GA</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>BEYOND</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna metodą blokową z zastosowaniem systemu SAS, ze stratyfikacją ze względu na region	Przydział prowadzony centralnie.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza ITT i PP, niska i porównywalna pomiędzy grupami utrata z badania. Dla punktów końcowych dotyczących zmian obrazu MRI zastosowano implementację danych za pomocą LOCF.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>Calabrese 2012</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja z zastosowaniem metody komputerowej	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów	Brak zaślepienia	Analiza mITT, przyczyny utraty niejasno opisane, brak implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>CombiRX</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja przeprowadzona metodą komputerową z użyciem permutowanych bloków	Ukryto kod randomizacji.	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów.	Analiza ITT i mITT. Utrata z badania różni się pomiędzy grupami, jednak jest opisana prawidłowo. Nie podano metody implementacji danych utraconych, pacjenci którzy zostali utraceni byli brani pod uwagę wyłącznie podczas oceny czasu wolnego od rzutu.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niejasne	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>REGARD</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją pod względem ośrodka, przeprowadzona metodą komputerową.	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza ITT, mITT i PP, niewielka i porównywalna pomiędzy grupami utrata z badania. Nie zastosowano żadnej metody implementacji danych utraconych dla I-rzędowego punktu końcowego (analiza <i>time-to-event</i> , w której cenzura była niezależna od czasu przeżycia bez nawrotu). Dla II-rzędowych punktów końcowych zostały zastosowane różne metody implementacji, jednak nie zostały one opisane.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>IFN vs PLC</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>BRAVO</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja	Przydział	Brak zaślepienia w	Ocena przez niezależnych,	Analiza ITT i mITT, dobrze	Zaprezentowano	Nie

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
	komputerowa, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	przewodzony centralnie	porównaniu IFNβ1a vs PLC.	zaślepionych ekspertów	opisana i niska utrata pacjentów z badania. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	stwierdzono.
<b>Ryzyko</b>	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>IFNβ MS Study</b>							
<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji pozwalających na ocenę	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów.	Analiza ITT, nie opisano przyczyn utraty z badania. Dane utracone zostały włączone do analizy za pomocą mechanizmu cenzorskiego.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>MSCRG</b>							
<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja z wykorzystaniem metody <i>biased-coin</i>	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Brak opisu metody zaślepienia.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza ITT i mITT, niejasno opisana utrata pacjentów z badania. Pacjenci utraceni z badania zostali uwzględnieni w analizie dotyczącej niepowodzenia ( <i>failure-time analysis</i> ).	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Ocrelizumab Phase II</b>							
<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja IVRS ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny	Lista, stworzona przez niezależnych ekspertów nie została ujawniona żadnej osobie mającej związek z badaniem.	Brak zaślepienia w porównaniu IFNβ1a vs PLC	Ocena przez niezależną komisję	Analiza mITT, prawidłowo opisana, niska i proporcjonalna utrata pacjentów z badania. Utracone dane dla zmian MRI zostały zastąpione średnią liczbą zmian w badaniach uzyskanych podczas pierwszych 24 tyg.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>PRISMS</b>							
<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja przeprowadzona metodą komputerową z użyciem permutowanych	Przydział prowadzony centralnie.	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni, jednak nie opisano metody zaślepienia.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów.	Analiza ITT, niska i porównywalna pomiędzy grupami utrata z badania. Dane utracone zostały włączone do analizy za pomocą mechanizmu	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	bloków, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek				cenzorskiego.			
<b>PegIFN vs PLC</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	
<b>ADVANCE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą IVRS ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	Przydział prowadzony centralnie	Zarówno personel jak i pacjenci zostali zaślepieni. Zastosowano PLC imitujące ocenianą interwencję.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza mITT, niska i porównywalna pomiędzy grupami utrata z badania. Brak danych na temat implementacji danych utraconych.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>IFN vs IFN</b>								
	<b>Ryzyko</b>	Niejasne	Niejasne	Wysokie	Niskie	Wysokie	Wysokie	Niskie
<b>Etemadifar 2006</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak zaślepienia.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza ITT, brak informacji na temat utraty z badania oraz metody implementacji danych utraconych.	Wyniki zaprezentowano dla części ocenianych punktów końcowych.	Nie stwierdzono.
	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie
<b>EVIDENCE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa metodą blokową ze stratyfikacją ze względu na ośrodek.	Przydział prowadzony centralnie	Brak zaślepienia personelu i pacjentów.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów	Analiza ITT i mITT. Utrata z badania opisana prawidłowo do 48 tyg., później opis niejasny. Brakujące dane zostały przypisane za pomocą losowego przydzielania liczb w oparciu o ogólny odsetek pacjentów, u których nie wystąpił nawrót choroby. Przeprowadzono również analizę wrażliwości badającą wpływ brakujących danych na wyniki uzyskane w badaniu.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>INCOMIN</b>	<b>Ryzyko</b>	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, przeprowadzona komputerowo ze stratyfikacją ze względu na ośrodek oraz płeć pacjentów	Przydział prowadzony centralnie	Brak zaślepienia personelu i pacjentów.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów w zakresie punktów końcowych MRI. Pozostałe punkty końcowe oceniane przez niez zaślepionych ekspertów.	Analiza ITT i mITT, prawidłowo opisana utrata z badania. Dane pacjentów utraconych podczas obserwacji zostały uznane za wynik negatywny.	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono.
<b>Ryzyko</b>	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Wysokie	Niskie	Niskie
<b>Stępień 2013</b>	<b>Uzasadnienie</b>	<b>Uzasadnienie</b>	<b>Uzasadnienie</b>	<b>Uzasadnienie</b>	<b>Uzasadnienie</b>	<b>Uzasadnienie</b>	<b>Uzasadnienie</b>
	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Nie podano informacji na temat zaślepienia	Nie podano informacji na temat zaślepienia	Analiza PP, brak danych na temat implementacji danych utraconych	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze punkty końcowe	Nie stwierdzono.



## C.4. Ocena wiarygodności badań kohortowych

Tabela 63.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla badania kohortowego

NOS: badania kohortowe	Kalincik 2017
<b>DOBÓR PRÓBY</b>	
Reprezentatywność grupy narażonej	1
Dobór kohorty bez narażenia	1
Stwierdzenie narażenia	1
Czy wykazano, że dany pkt nie występował na początku badania	1
<b>PORÓWNYWALNOŚĆ</b>	
W badaniu uwzględniono czynnik	1
Uwzględniono dodatkowy czynnik	1
<b>NARAŻENIE</b>	
Ocena wystąpienia punktu końcowego	1
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpił punkt końcowy	1
Poprawność obserwacji kohort	1
<b>SUMA:</b>	<b>9</b>

## C.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 64.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych

Domena	Tramacare 2015	Zintzaras 2012	Fogarty 2016	Wingerchuck 2014	Merkel 2017	Torkildsen 2016	Mendes 2016	Siddiqui 2017	Weideman 2017	Hamidi 2017	Tran 2013	Huelin 2017
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE

Domena	Tramacare 2015	Zintzaras 2012	Fogarty 2016	Wingerchuck 2014	Merkel 2017	Torkildsen 2016	Mendes 2016	Siddiqui 2017	Weideman 2017	Hamidi 2017	Tran 2013	Huelin 2017
<b>z uzasadnieniem wykluczeń?</b>												
<b>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b>	TAK	NIE	TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b>	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
<b>Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
<b>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</b>	TAK	TAK	TAK	Brak metaanalizy	Brak metaanalizy	Brak metaanalizy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b>	TAK	NIE	TAK	Brak metaanalizy	Brak metaanalizy	Brak metaanalizy	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
<b>Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych</b>	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK

Domena	Tramacare 2015	Zintzaras 2012	Fogarty 2016	Wingerchuck 2014	Merkel 2017	Torkildsen 2016	Mendes 2016	Siddiqui 2017	Weideman 2017	Hamidi 2017	Tran 2013	Huelin 2017
badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?												
Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE	NIE	Brak metaanalizy	Brak metaanalizy	Brak metaanalizy	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
<b>DOMENY KRYTYCZNE:</b>	<b>0 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>1 x NIE</b>	<b>1 x NIE</b>	<b>1 x NIE</b>
<b>DOMENY NIEKRYTYCZNE:</b>	<b>1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>	<b>1 x NIE</b>	<b>1 x NIE</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>
<b>JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:</b>	<b>Wysoka</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

a) Autorzy przeglądu zakwalifikowali wszystkie potencjalnie kwalifikujące się badania, stąd nie było potrzeby przedstawienia tabeli wykluczeń.

## ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO

### D.1. Rzuty choroby

Tabela 65.  
Wyniki analizy klinicznej w zakresie ARR

Badanie	OB [tyg.]	ALEM		IFNβ1a sc		ALEM vs IFNβ1a sc	p/TH <sup>a</sup>
		N	ARR [95% CI]	N	ARR [95% CI]	MD [95% CI]	
CARE-MS II	104	426	0,26 [0,21; 0,33]	202	0,52 [0,41; 0,66]	0,50 [0,41; 0,60]	<0,0001
CARE-MS I	104	376	0,18 [0,13; 0,23]	187	0,39 [0,29; 0,53]	0,46 [0,36; 0,59]	<0,0001
CAMMS223	156	112	0,11 [0,08; 0,16]	111	0,36 [0,29; 0,44]	0,31 [0,21; 0,45]	<0,0001
Metaanaliza	104-156	914	–	500	–	0,43 [0,34; 0,56]	p = 0,23 I <sup>2</sup> = 63%

a) Wartości p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 66.  
Wyniki analizy klinicznej w zakresie rzutów MS

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Pacjenci z rzutem MS</b>						
CARE-MS II	104	147/426 (35)	104/202 (51)	0,50 [0,35; 0,70]	NNT = 6 [4; 12]	bd
CARE-MS I	104	82/376 (22)	75/187 (40)	0,42 [0,28; 0,61]	NNT = 6 [4; 10]	bd
CAMMS223	156	24/112 (21)	45/111 (41)	0,40 [0,22; 0,72] HR = 0,31 [0,18; 0,52]	NNT = 6 [4; 14]	bd
Metaanaliza	104-156	253/914 (28)	224/500 (45)	0,45 [0,36; 0,57]	NNT = 6 [5; 8]	p = 0,73/ I <sup>2</sup> = 0%
<b>Pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów</b>						
CARE-MS II	104	111/426 (26)	86/202 (43)	0,48 [0,33; 0,68]	NNT = 7 [5; 12]	<0,0001
CARE-MS I	104	53/376 (14)	55/187 (29)	0,39 [0,26; 0,60]	NNT = 7 [5; 13]	<0,0001
Metaanaliza	104	164/802 (20)	141/389 (36)	0,44 [0,34; 0,58]	NNT = [5; 10]	p = 0,51 I <sup>2</sup> = 0%
<b>Pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji</b>						
CARE-MS II	104	31/426 (7)	23/202 (11)	0,61 [0,35; 1,08]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,0045
CARE-MS I	104	21/376 (6)	13/187 (7)	0,79 [0,39; 1,62]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,34
Metaanaliza	104	52/802	36/389	0,68 [0,43; 1,05]	-0,03 [-0,06; 0,01]	p = 0,58 I <sup>2</sup> = 0%

a) Wartości p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

**Tabela 67.**  
Wyniki analizy klinicznej w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutów MS

Badanie	OB [tyg.]	ALEM		IFNβ1a sc		ALEM vs IFNβ1a sc	p/TH <sup>a</sup>
		N	% [95% CI] <sup>b</sup>	N	% [95% CI] <sup>b</sup>	HR [95% CI] <sup>c</sup>	
CARE-MS II	104	426	65,4 [60,7; 69,7]	202	46,7 [39,5; 53,5]	0,53 [0,41; 0,69]	<0,0001
CARE-MS I	104	376	77,6 [72,9; 81,6]	187	58,7 [51,1; 65,5]	0,45 [0,33; 0,61]	<0,0001
CAMMS223	156	112	77,0 [bd] <sup>d</sup>	111	51,6 [bd] <sup>d</sup>	0,37 [0,22; 0,63] <sup>e</sup>	0,0002
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>914</b>	<b>-</b>	<b>500</b>	<b>-</b>	<b>0,48 [0,40; 0,57]<sup>f</sup></b>	<b>p = 0,44/ I<sup>2</sup> = 0%</b>

a) Wartości p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

b) Wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera.

c) Wartości HR raportowane przez autorów badania.

d) Wartości z publikacji głównej. Dla 107 pacjentów w grupie ALEM wartość ta wynosiła 76,9% [67,5; 83,9], dla 107 pacjentów w grupie IFNβ: 51,2% [40,1; 61,3]

e) Wartość HR raportowana dla 107 pacjentów w grupie ALEM i 107 w grupie IFNβ.

f) Obliczenia własne.

## D.2. Niepełnosprawność

**Tabela 68.**  
Wyniki analizy klinicznej w zakresie progresji/poprawy przebiegu choroby

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc	p/TH <sup>a</sup>
		% [95%CI] <sup>b</sup>	% [95%CI] <sup>b</sup>	HR [95% CI] <sup>c</sup>	
<b>CDP-3</b>					
CARE-MS II	104	16,9 [bd]	23,1 [bd]	0,72 [0,49; 1,04]	0,0799
CARE-MS I	104	bd	bd	0,78 [0,47; 1,28]	0,33
CAMMS223	156	16,3 [bd]	32,7 [bd]	0,42 [0,23; 0,77]	0,005
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>0,66 [0,51; 0,87]<sup>d</sup></b>	<b>p = 0,25 I<sup>2</sup> = 28%</b>
<b>CDP-6</b>					
CARE-MS II	104	12,7 [9,9; 16,3]	21,1 [16,0; 27,7]	0,58 [0,38; 0,87]	0,0084
CARE-MS I	104	8,0 [5,7; 11,2]	11,1 [7,3; 16,7]	0,70 [0,40; 1,23]	0,22
CAMMS223	156	8,5 [bd]	26,2 [bd]	0,25 [0,11; 0,57]	<0,001
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>0,55 [0,40; 0,74]<sup>d</sup></b>	<b>p = 0,12 I<sup>2</sup> = 53%</b>
<b>CDI-3</b>					
CARE-MS II <sup>e</sup>	104	34,7 [bd]	19,4 [bd]	2,13 [bd]	0,0003
<b>CDI-6</b>					
CARE-MS II	104	28,8 [24,2; 34,1]	12,9 [8,3; 19,8]	2,57 [1,57; 4,20]	0,0002
CAMMS223 <sup>f</sup>	156	45,1 [33,6; 58,4]	27,2 [17,2; 41,4]	2,14 [1,18; 3,90]	0,01
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2,39 [1,63; 3,49]</b>	<b>p = 0,64 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>Pacjenci wolni od CDP-3</b>					
CAMMS223	156	84,2 [75,5; 90,0]	66,3 [54,5; 75,7]	0,42 [0,23; 0,77]	0,0053
<b>Pacjenci wolni od CDP-6</b>					

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc	p/TH <sup>a</sup>
		% [95%CI] <sup>b</sup>	% [95%CI] <sup>b</sup>	HR [95% CI] <sup>c</sup>	
<b>CAMMS223</b>	156	92,0 [84,7; 95,9]	73,8 [63,4; 81,7]	0,26 [0,11; 0,58]	0,001

a) Wartości p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

b) Wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera.

c) Wartości HR raportowane przez autorów badania.

d) Obliczenia własne.

e) Analiza post-hoc

f) Analiza post-hoc uwzględniająca pacjentów EDSS≥2 (66 w grupie ALEM i 66 w grupie IFNβ1a sc)

**Tabela 69.**  
Wyniki analizy klinicznej w zakresie zmiany stopnia niepełnosprawności

Badanie	OB [tyg.]	ALEM		IFNβ1a sc		ALEM vs IFNβ1a sc	p/TH <sup>a</sup>
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI]	
<b>Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS</b>							
<b>CARE-MS II</b>	104	426	-0,17 [-0,29; -0,05]	202	0,24 [0,07; 0,41]	-0,41 [-0,62; -0,20]	<0,0001
<b>CARE-MS I</b>	104	376	-0,14 [-0,25; -0,02]	187	-0,14 [-0,29; 0,01]	0,00 [-0,19; 0,19]	0,97
<b>CAMMS223</b>	156	112	-0,32 [-0,55; -0,1]	111	0,38 [0,13; 0,63]	-0,70 [-1,04; -0,36]	bd
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>914</b>	<b>-</b>	<b>500</b>	<b>-</b>	<b>-0,35 [-0,73; 0,03]</b>	<b>p&lt;0,001/ I<sup>2</sup> = 87%</b>
<b>Analiza wrażliwości</b>	<b>104-156</b>	<b>538</b>	<b>-</b>	<b>313</b>	<b>-</b>	<b>-0,49 [-0,67; -0,31]</b>	<b>p = 0,15/ I<sup>2</sup> = 52%</b>
<b>Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali MSFC</b>							
<b>CARE-MS II</b>	104	426	0,08 [0,04; 0,12]	202	-0,04 [-0,1; 0,02]	0,12 [0,05; 0,19]	0,002
<b>CARE-MS I</b>	104	362	0,15 (±0,52) <sup>b</sup>	172	0,07 (±0,45) <sup>b</sup>	0,08 [-0,01; 0,17]	0,01
<b>Metaanaliza</b>	<b>104</b>	<b>788</b>	<b>-</b>	<b>374</b>	<b>-</b>	<b>0,10 [0,05; 0,16]</b>	<b>p = 0,48/ I<sup>2</sup> = 0%</b>

a) p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

b) Średnia (±SD)

### D.3. MRI

**Tabela 70.**  
Wyniki analizy klinicznej w zakresie odsetka pacjentów ze zmianami w obrazowaniu MRI

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami widocznymi w obrazie MRI T2-zależnym</b>						
<b>CARE-MS II</b>	104	186/403 (46)	127/187 (68)	0,40 [0,28; 0,58]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
<b>CARE-MS I</b>	104	176/363 (48)	99/172 (58)	0,69 [0,48; 1,0005]	NNT = 12 [6; 1356]	0,04
<b>Metaanaliza</b>	<b>104</b>	<b>362/766 (47)</b>	<b>226/359 (63)</b>	<b>0,52 [0,31; 0,90]</b>	<b>NNT = 7 [4; 33]</b>	<b>p = 0,04/ I<sup>2</sup> = 76%</b>
<b>Pacjenci ze zmianami GD+ widocznymi w obrazie MRI</b>						
<b>CARE-MS II</b>	104	38/410 (9)	44/190 (23)	0,34 [0,21; 0,54]	NNT = 8 [5; 14]	<0,0001
<b>CARE-MS I</b>	104	26/366 (7)	34/178 (19)	0,32 [0,19; 0,56]	NNT = 9 [6; 18]	<0,0001

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Metaanaliza	104	64/776 (8)	78/368 (21)	0,33 [0,23; 0,48]	NNT = 8 [6; 13]	p = 0,90/ I <sup>2</sup> = 0%

a) p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

Tabela 71.  
Wyniki analizy klinicznej w zakresie zmian w obrazowaniu MRI

Badanie	OB [tyg.]	ALEM		IFNβ1a sc		p <sup>a</sup>
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	
<b>Zmiana objętości ognisk T2-zależnych (%)</b>						
CARE-MS II	104	426	-1,27 [-12,70; 7,78]	202	-1,23 [-11,13; 11,39]	0,14
CARE-MS I	104	376	-9,3 [-19,6; -0,2]	187	-6,5 [-20,7; 2,5]	0,31
CAMMS223	52	96	-17,7 [-44,7; 1,9]	91	-12,1 [-29,4; 16,1]	0,02
CAMMS223	104	91	-21,2 [-36,0; -3,2]	75	-9,8 [-30,3; 21,7]	0,01
CAMMS223	156	80	-18,2 [-35,7; 5,3]	60	-13,3 [-28,5; 19,0]	0,01
<b>Zmiana objętości frakcji mięszu mózgu (%)</b>						
CARE-MS II	104	426	-0,62 [-1,30; 0,01]	202	-0,81 [-1,54; 0,20]	0,01
CARE-MS I	104	376	-0,87 [-1,47; -0,25]	187	-1,49 [-2,36; -0,57]	<0,0001

a) p raportowane przez autorów badania.

## D.4. Aktywność choroby

Tabela 72.  
Wyniki analizy klinicznej w zakresie aktywności choroby

Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Pacjenci wolni od aktywności klinicznej choroby</b>						
CARE-MS II	104	254/426 (60)	83/202 (41)	2,12 [1,51; 2,98]	NNT = 6 [4; 10]	<0,0001
CARE-MS I	104	279/376 (74)	104/187 (56)	2,30 [1,59; 3,32]	NNT = 6 [4; 10]	<0,0001
CAMMS223	156	79/107 (74)	52/107 (49)	HR = 0,33 [0,20; 0,54] <sup>b</sup> OR = 2,98 [1,68; 5,30]	NNT = 4 [3; 8]	<0,0001
Metaanaliza	104	612/909 (67)	239/496 (48)	2,31 [1,83; 2,90]	NNT = 6 [4; 7]	p = 0,6/ I <sup>2</sup> = 0%
<b>Pacjenci wolni od aktywności MRI choroby</b>						
CARE-MS II	104	209/395 (53)	58/184 (32)	2,44 [1,69; 3,53]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
CARE-MS I	104	185/376 (51)	72/187 (42)	1,55 [1,08; 2,21]	NNT = 10 [6; 48]	0,039
Metaanaliza	104	394/771 (51)	130/371 (35)	1,94 [1,24; 3,03]	NNT = 7 [5; 10]	p = 0,08/ I <sup>2</sup> = 67%
<b>Pacjenci wolni od aktywności MRI i klinicznej choroby (NEDA)</b>						
CARE-MS II	104	127/396 (32)	25/184 (14)	3,00 [1,87; 4,81]	NNT = 6 [4; 9]	<0,0001



Badanie	OB [tyg.]	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>CARE-MS I</b>	104	139/360 (39)	46/172 (27)	1,72 [1,16; 2,57]	NNT = 9 [5; 29]	0,006
<b>Metaanaliza</b>	<b>104</b>	<b>266/756 (35)</b>	<b>71/356 (20)</b>	<b>2,24 [1,30; 3,86]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	<b>p = 0,08/ I<sup>2</sup> = 68%</b>

a) p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

b) Wartość HR raportowana przez autorów badania.

## D.5. Jakość życia

Tabela 73.  
Jakość życia

PK	Okres obserwacji [mies.]	CARE-MS I				CARE-MS II			
		ALEM (N=376) Średnia (SD)	IFNβ1a sc (N= 187) Średnia (SD)	ALEM vs IFNβ1a sc MD [95% CI]	p	ALEM (N=426) Średnia (SD)	IFNβ1a sc (N= 202) Średnia (SD)	ALEM vs IFNβ1a sc MD [95% CI]	p <sup>a</sup>
<b>SF-36</b>									
<b>SF-36 MCS</b>	12	2,9 (bd) <sup>b</sup>	3,0 (bd) <sup>b</sup>	-0,1 [bd]	NS	3,4 (bd)	1,5 (bd)	1,9 [bd]	0,0184
	24	2,75 (bd) <sup>b</sup>	2,7 (bd) <sup>b</sup>	0,05 [bd]	NS	2,3 (bd)	1,5 (bd)	0,73 [-0,91; 2,37] <sup>a</sup>	NS
<b>Zdrowie psychiczne</b>	12	1,9 (9,27)	1,3 (10,32)	0,6 [-1,15; 2,35]	0,2392	2,5 (8,94)	1,1 (10,21)	1,40 [-0,24; 3,04]	0,0147
	24	1,7 (9,83)	1,8 (9,48)	-0,10 [-1,78; 1,58]	0,6306	1,8 (10,55)	1,4 (10,47)	0,40 [-1,36; 2,16]	0,5672
<b>Wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne</b>	12	1,4 (9,95)	2,3 (11,32)	-0,90 [-2,81; 1,01]	0,4249	2,2 (12,36)	0,3 (10,64)	1,90 [0,02; 3,78]	0,0558
	24	1,0 (11,11)	1,4 (12,76)	-0,40 [-2,55; 1,75]	0,8202	0,9 (12,23)	0,4 (10,67)	0,50 [-1,37; 2,37]	0,3463
<b>Funkcjonowanie społeczne</b>	12	2,4 (8,69)	1,9 (10,41)	0,50 [-1,23; 2,23]	0,2255	3,1 (10,30)	2,1 (9,78)	1,0 [-0,67; 2,67]	0,0825
	24	2,4 (10,36)	1,3 (10,84)	1,10 [-0,77; 2,97]	0,0850	2,4 (11,26)	1,1 (9,83)	1,30 [-0,43; 3,03]	0,1300
<b>Witalność</b>	12	2,5 (8,65)	0,9 (9,73)	1,60 [-0,05; 3,25]	0,0727	2,9 (9,29)	0,9 (8,93)	2,0 [0,49; 3,51]	0,0008
	24	2,1 (10,01)	1,3 (10,73)	0,80 [-1,04; 2,64]	0,8019	2,7 (10,30)	1,0 (8,82)	1,7 [0,14; 3,26]	0,0460
<b>SP-36 PCS</b>	12	3,3 (bd) <sup>b</sup>	1,1 (bd) <sup>b</sup>	2,20 [bd]	0,0002	2,6 (bd)	0,8 (bd)	1,8 [bd]	0,0033
	24	2,4 (bd) <sup>b</sup>	1,5 (bd) <sup>b</sup>	0,90 [bd]	bd	2,5 (bd)	0,6 (bd)	1,86 [0,54; 3,19] <sup>a</sup>	0,0052
<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>	12	1,7 (6,86)	0,3 (7,69)	1,40 [0,10; 2,70]	0,0036	2,4 (7,77)	0,2 (6,84)	2,20 [1,0; 3,4]	<0,0001
	24	1,3 (7,99)	0,6 (9,27)	0,70 [-0,85; 2,25]	0,2423	2,1 (8,26)	-0,7 (7,84)	2,80 [1,46; 4,14]	<0,0001
<b>Wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne</b>	12	3,4 (8,87)	1,7 (9,89)	1,7 [0,02; 3,38]	0,0117	3,1 (10,36)	0,9 (8,57)	2,2 [0,66; 3,74]	0,0140
	24	3,2 (9,42)	2,0 (10,44)	1,2 [-0,57; 2,97]	0,1080	3,2 (10,36)	1,5 (9,42)	1,7 [0,07; 3,33]	0,1182

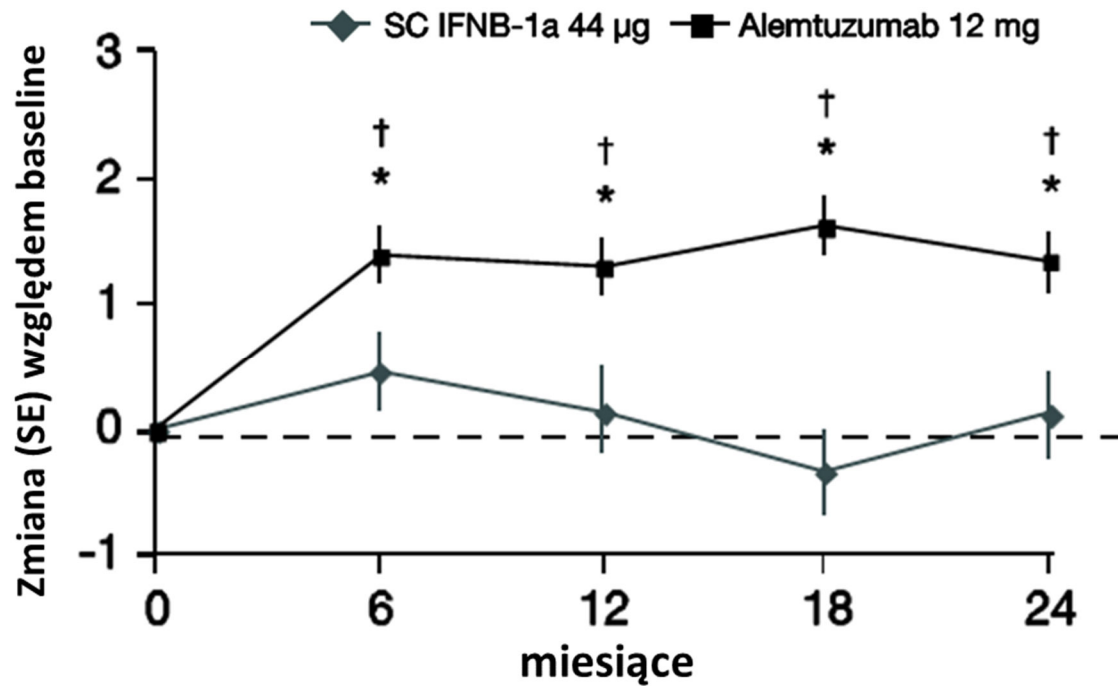
PK	Okres obserwacji [mies.]	CARE-MS I				CARE-MS II			
		ALEM (N=376) Średnia (SD)	IFNβ1a sc (N= 187) Średnia (SD)	ALEM vs IFNβ1a sc MD [95% CI]	p	ALEM (N=426) Średnia (SD)	IFNβ1a sc (N= 202) Średnia (SD)	ALEM vs IFNβ1a sc MD [95% CI]	p <sup>a</sup>
Ból	12	1,7 (9,50)	-0,9 (10,59)	2,6 [0,8; 4,4]	0,0085	1,8 (9,46)	1,1 (7,88)	0,7 [-0,71; 2,11]	0,0485
	24	0,2 (10,23)	-0,8 (10,89)	1,0 [-0,87; 2,87]	0,7179	1,0 (10,19)	0,8 (9,11)	0,2 [-1,39; 1,79]	0,3571
Ogólne postrzeganie zdrowia	12	2,6 (8,34)	1,2 (8,49)	1,4 [-0,08; 2,88]	0,0317	2,8 (7,99)	1,5 (7,53)	1,3 [0,01; 2,59]	0,0350
	24	2,0 (9,36)	2,2 (8,94)	-0,2 [-1,79; 1,39]	0,9619	2,3 (8,82)	1,5 (8,50)	0,8 [-0,64; 2,24]	0,3732
<b>EQ-5D</b>									
EQ-5D	12	0,075 (bd) <sup>b</sup>	0,045 (bd) <sup>b</sup>	0,03 [bd]	NS	0,040 (bd) <sup>b</sup>	0,010 (bd) <sup>b</sup>	0,03 [bd]	NS
	24	0,040 (bd) <sup>b</sup>	0,045 (bd) <sup>b</sup>	-0,005 [bd]	NS	0,030 (bd) <sup>b</sup>	0,020 (bd) <sup>b</sup>	0,01 [bd]	NS
EQ-VAS	12	7,2 (bd) <sup>b</sup>	4,15 (bd) <sup>b</sup>	3,05 [bd]	<0,05	5,0 (bd)	1,1 (bd)	3,9 [bd]	<0,01
	24	5,2 (bd) <sup>b</sup>	3,5 (bd) <sup>b</sup>	1,7 [bd]	NS	4,6 (bd)	-0,5 (bd)	5,09 [2,21; 7,97] <sup>a</sup>	<0,01
<b>FAMS</b>									
FAMS	12	9,7 (bd) <sup>b</sup>	5,2 (bd) <sup>b</sup>	4,5 [bd]	<0,05	7,9 (bd)	2,3 (bd)	5,6 [bd]	<0,05
	24	7,9 (bd) <sup>b</sup>	3,7 (bd) <sup>b</sup>	4,2 [bd]	<0,05	6,5 (bd)	1,3 (bd)	5,23 [1,21; 9,26] <sup>a</sup>	<0,05

a) Wartości raportowane przez autorów badania

b) Wartości odczytane z wykresu

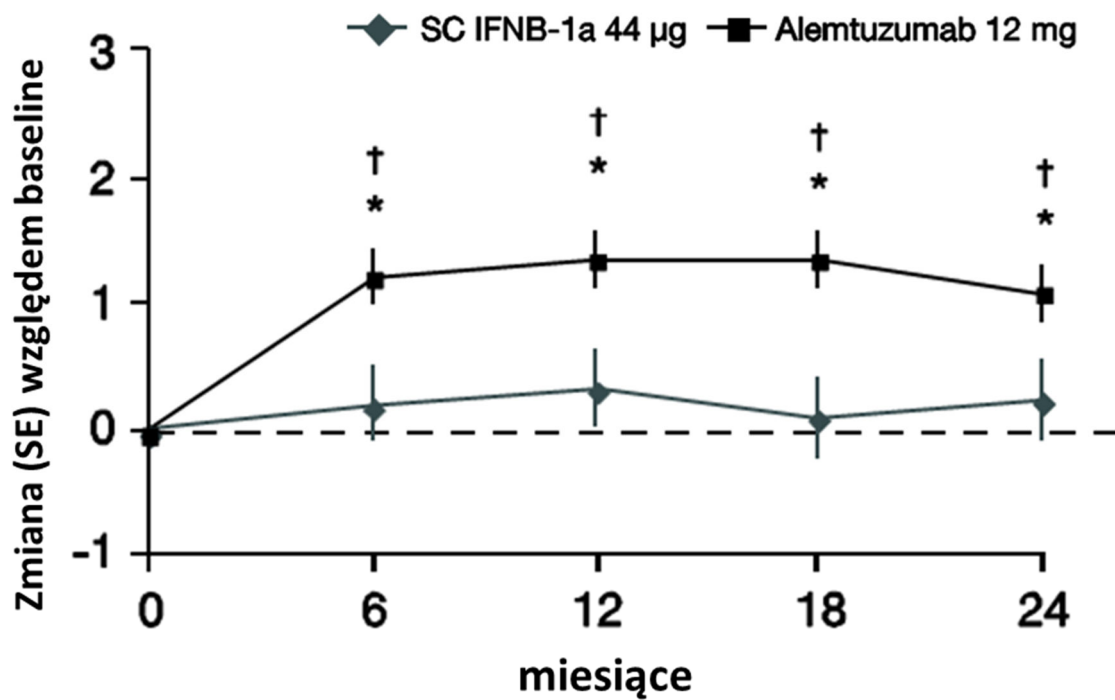
Wykres 42.

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie zdolności poruszania się w populacji ogólnej badania CARE-MS II

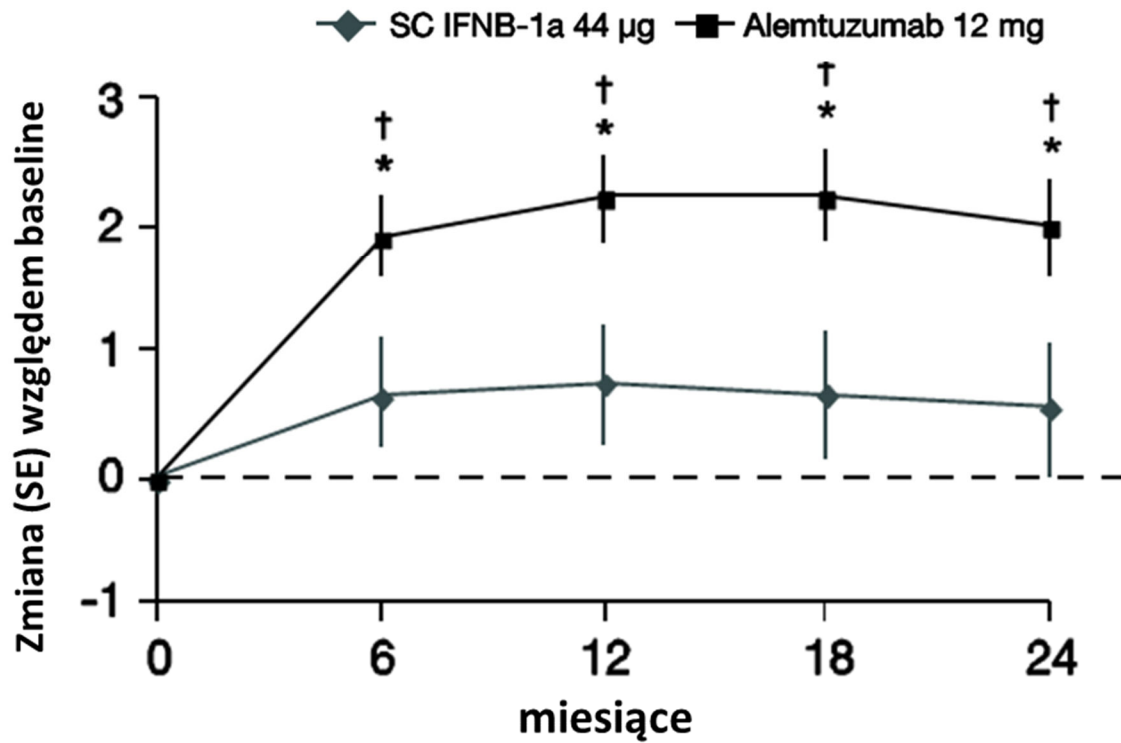


Wykres 43.

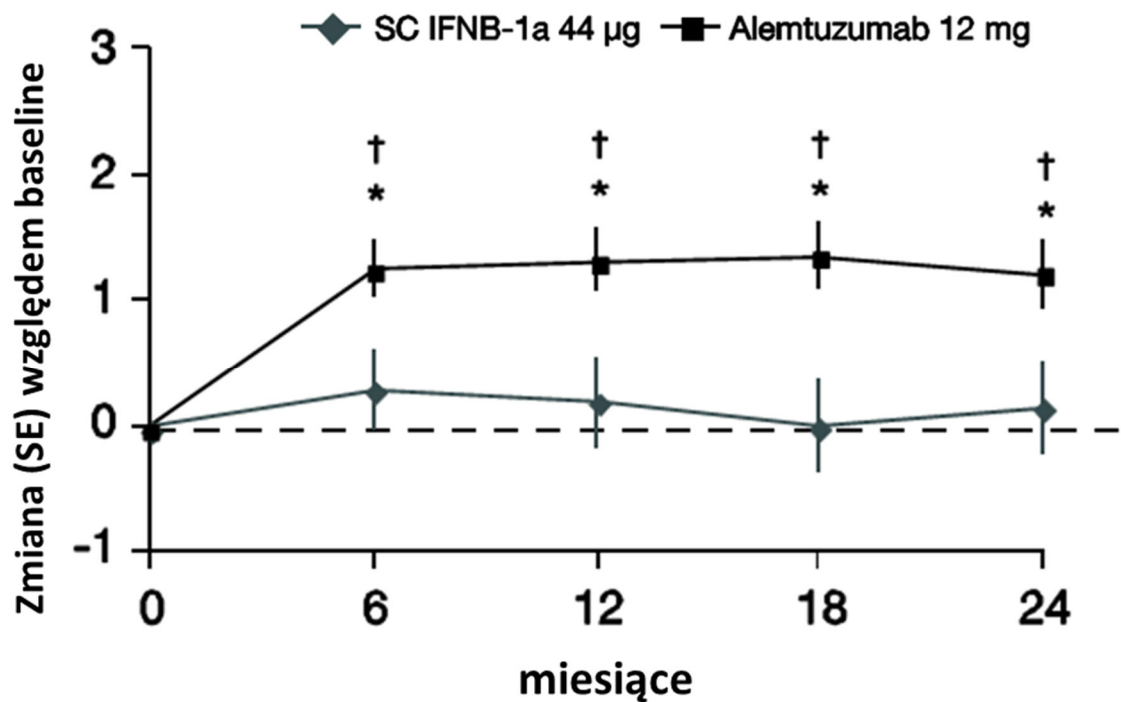
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie objawów w populacji ogólnej badania CARE-MS II



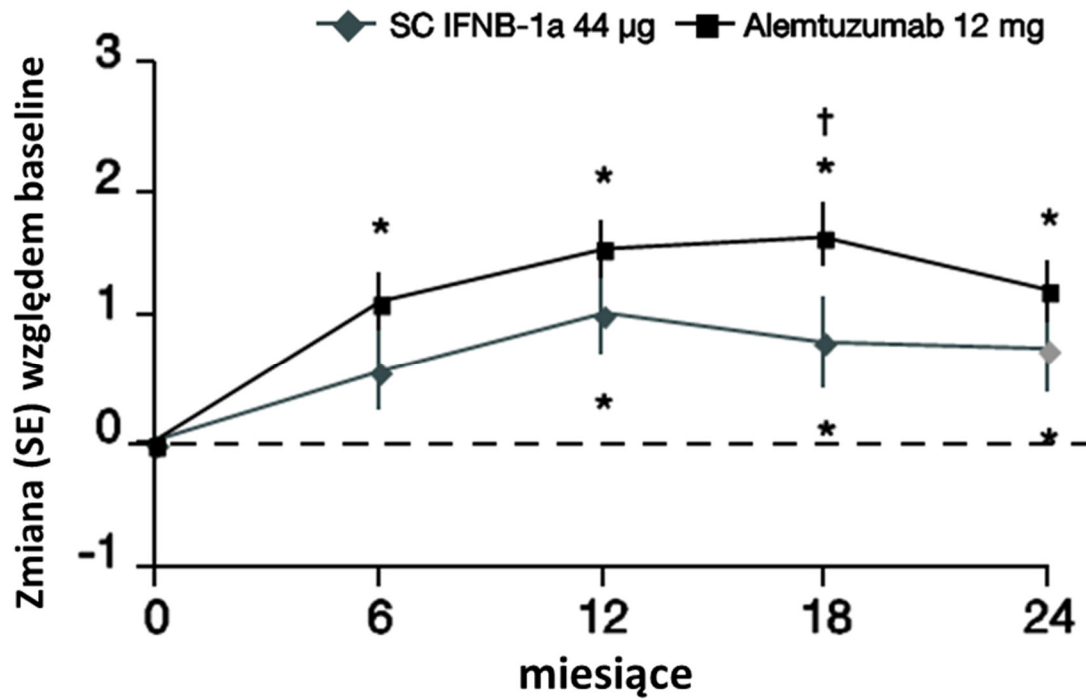
Wykres 44.  
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie myślenia i zmęczenia w populacji ogólnej badania CARE-MS II



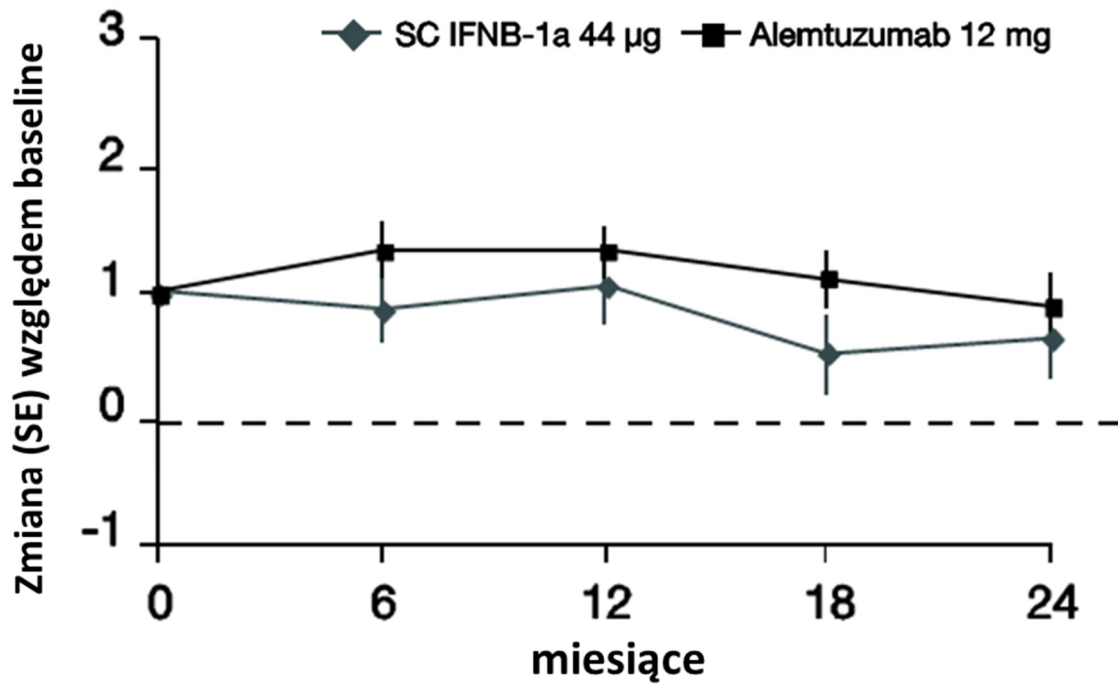
Wykres 45.  
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie zadowolenia z życia w populacji ogólnej badania CARE-MS II



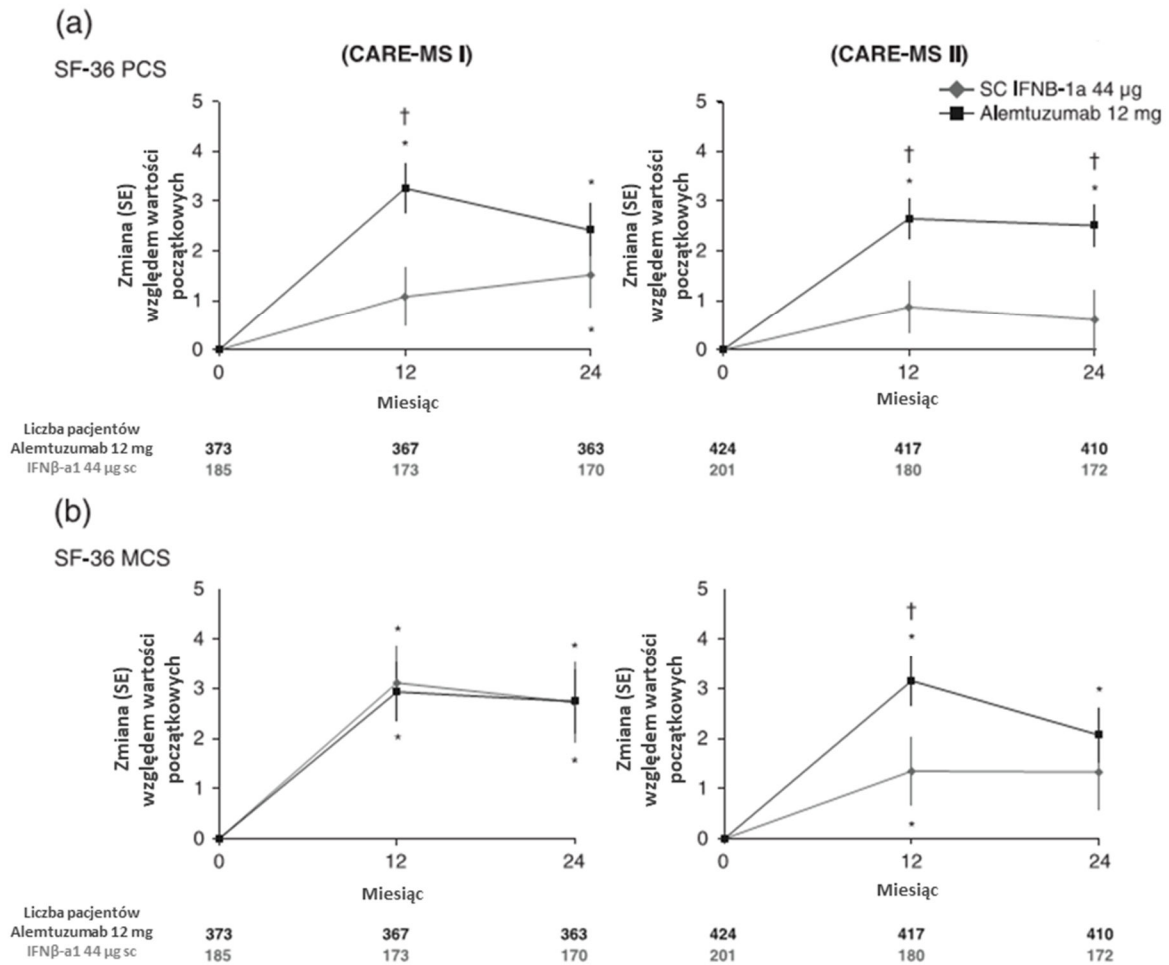
Wykres 46.  
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie stanu emocjonalnego w populacji ogólnej badania CARE-MS II



Wykres 47.  
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS w zakresie życia rodzinnego i towarzyskiego w populacji ogólnej badania CARE-MS II



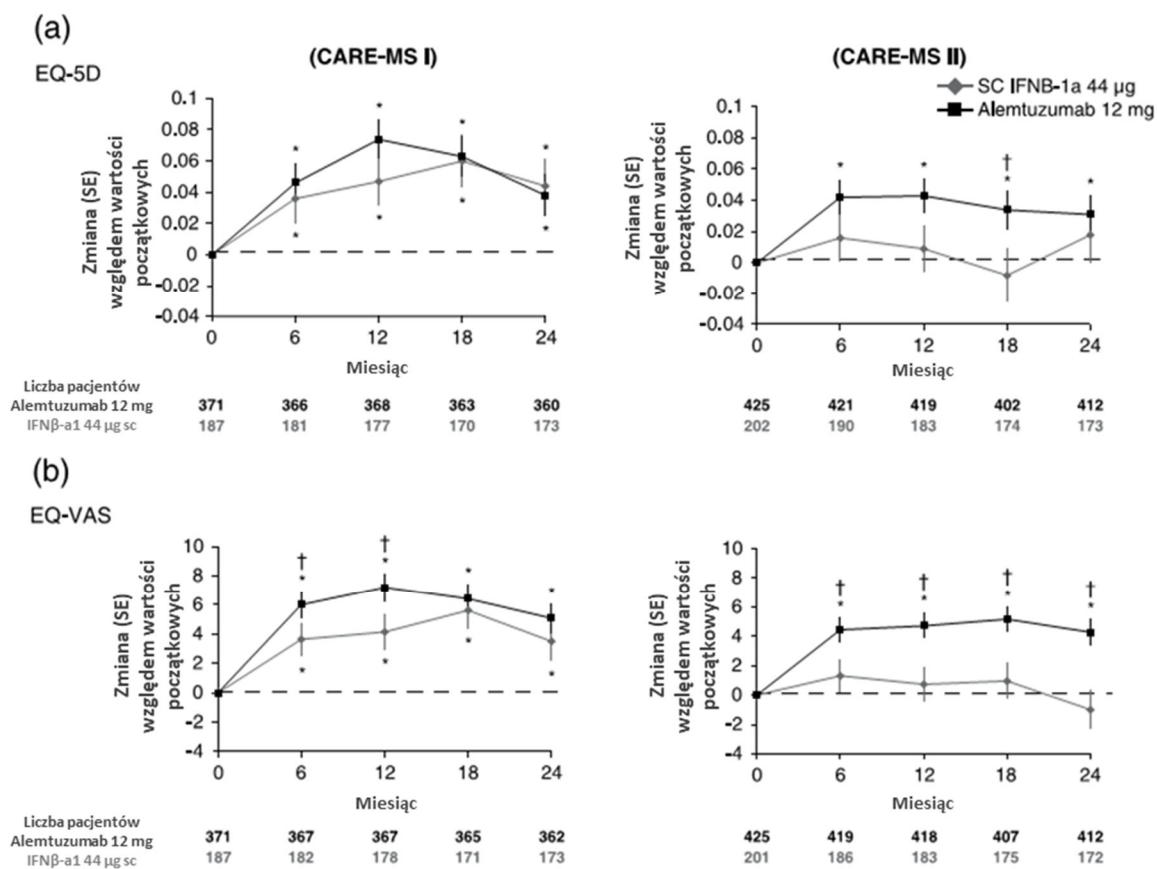
**Rysunek 6.**  
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 (CARE-MS I, CARE-MS II)



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$

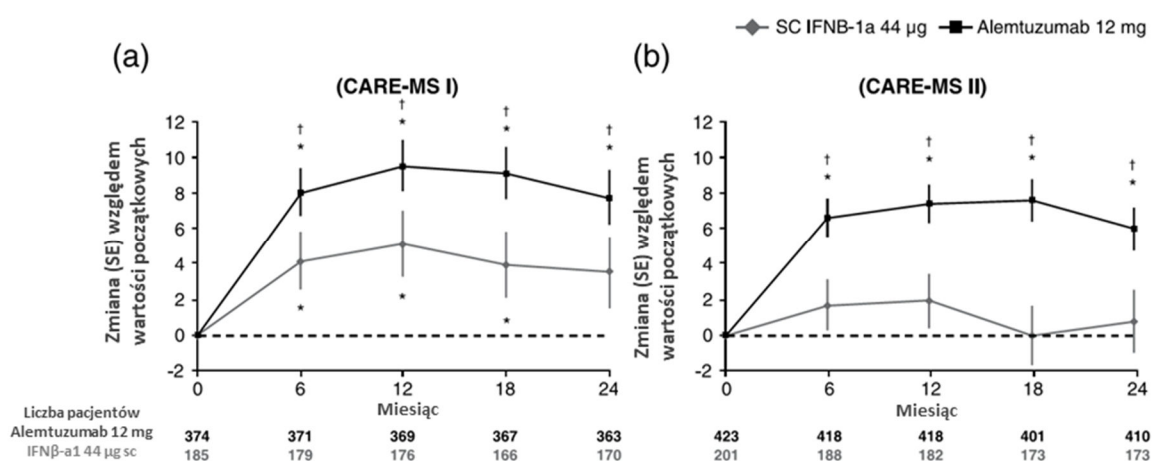
† Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

**Rysunek 7.**  
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (CARE-MS I, CARE-MS II)



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
 † Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$

**Rysunek 8.**  
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FAMS (CARE-MS I, CARE-MS II)



\* Zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi,  $p < 0,05$   
 † Różnica pomiędzy grupami,  $p < 0,05$



## D.6. Bezpieczeństwo ogólne

Tabela 74.  
Bezpieczeństwo ogólne

Badanie	OB	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>AE ogółem</b>						
CARE-MS II	104	428/435 (98)	191/202 (95)	3,52 [1,34;9,22]	NNH = 26 [13; 203]	bd
CARE-MS I	104	361/376 (96)	172/187 (92)	2,10 [1,00; 4,39]	0,04 [-0,003; 0,08]	bd
CAMMS223	156	108/108 (100)	107/107 (100)	1,01 [0,02; 51,33]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>897/919 (98)</b>	<b>470/496 (95)</b>	<b>2,49 [1,40; 4,43]</b>	<b>NNH = 30 [18; 101]</b>	<b>0,64/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>SAE ogółem</b>						
CARE-MS II	104	85/435 (20)	44/202 (22)	0,87 [0,58; 1,31]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
CARE-MS I	104	69/376 (18)	27/187 (14)	1,33 [0,82; 2,16]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
CAMMS223	156	24/108 (22)	24/107 (22)	0,99 [0,52; 1,88]	0,00 [-0,11; 0,11]	bd
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>178/919 (19)</b>	<b>95/496 (19)</b>	<b>1,03 [0,78; 1,37]</b>	<b>0,01 [-0,04; 0,05]</b>	<b>0,42/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>SAE bez uwzględnienia rzutów MS</b>						
CARE-MS II	104	58/435 (13)	26/202 (13)	1,04 [0,63; 1,71]	0,00 [-0,05; 0,06]	bd
CARE-MS I	104	51/376 (14)	14/187 (7)	1,94 [1,04; 3,60]	NNH = 16 [8; 104]	bd
<b>Metaanaliza</b>	<b>104</b>	<b>109/811 (13)</b>	<b>40/389 (10)</b>	<b>1,35 [0,92; 1,98]</b>	<b>0,03 [-0,01; 0,07]</b>	<b>0,12/ I<sup>2</sup> = 58%</b>
<b>Utrata ogółem</b>						
CARE-MS II	104	20/436 (5)	56/231 (24)	0,15 [0,09; 0,26]	NNT = 6 [4; 8]	bd
CARE-MS I	104	19/386 (5)	22/195 (11)	0,41 [0,21; 0,77]	NNT = 16 [9; 71]	bd
CAMMS223	156	21/113 (19)	45/111 (41)	0,33 [0,18; 0,61]	NNT = 5 [3; 10]	bd
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>60/935 (6)</b>	<b>123/537 (23)</b>	<b>0,27 [0,14; 0,50]</b>	<b>NNT = 7 [4; 23]</b>	<b>0,04 I<sup>2</sup> = 69%</b>
<b>Analiza wrażliwości</b>	<b>104-156</b>	<b>40/499 (8)</b>	<b>67/306 (22)</b>	<b>0,37 [0,24; 0,57]</b>	<b>NNT = 10 [7; 17]</b>	<b>0,66 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>Utrata z powodu AE</b>						
CARE-MS II	104	2/436 (<1)	6/231 (3)	0,17 [0,03; 0,86]	-0,02 [-0,04; 0,0001]	bd
CARE-MS I	104	1/386 (<1)	5/195 (3)	0,10 [0,01; 0,85]	NNT = 44 [22; 3411]	bd
CAMMS223	156	2/108 (2)	13/107 (12)	0,14 [0,03; 0,62]	NNT = 10 [6; 28]	bd
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>5/930 (&lt;1)</b>	<b>24/533 (5)</b>	<b>0,14 [0,05; 0,37]</b>	<b>NNT = 29 [20; 55]</b>	<b>0,92/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>						
CARE-MS II	104	14/435 (3)	15/202 (7)	0,41 [0,20; 0,88]	NNT = 24 [13; 436]	bd
CARE-MS I	104	5/376 (1)	11/187 (6)	0,22 [0,07; 0,63]	NNT = 22 [13; 102]	bd
CAMMS223	156	2/108 (2)	13/107 (12)	0,14 [0,03; 0,62]	NNT = 10 [6; 28]	bd

Badanie	OB	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>21/919 (2)</b>	<b>39/496 (8)</b>	<b>0,28 [0,16; 0,48]</b>	<b>NNT = 19 [13; 35]</b>	<b>0,34/ I<sup>2</sup> = 7%</b>
<b>Zgony</b>						
<b>CARE-MS II</b>	104	2/435 (<1)	0/202 (0)	2,34 [0,11; 48,87]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
<b>CARE-MS I</b>	104	1/376 (<1)	0/187 (0)	1,50 [0,06; 36,95]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
<b>CAMMS223</b>	156	1/108 (1)	0/107 (0)	3,00 [0,12; 74,47]	0,01 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Metaanaliza</b>	<b>104-156</b>	<b>4/919 (&lt;1)</b>	<b>0/496 (0)</b>	<b>2,21 [0,36; 13,62]</b>	<b>0,00 [-0,003; 0,01]</b>	<b>0,95/ I<sup>2</sup> = 0%</b>

a) Wartości p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

## D.7. Bezpieczeństwo szczegółowe

Tabela 75.  
Szczegółowe AE

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Infekcje<sup>bc</sup></b>						
<b>Infekcje ogółem</b>	CARE-MS II	334/435 (77)	134/202 (66)	1,68 [1,16; 2,42]	NNH = 9 [5; 35]	bd
	CARE-MS I	253/376 (67)	85/187 (45)	2,47 [1,72; 3,54]	NNH = 4 [3; 7]	bd
	CAMMS223	71/108 (66)	50/107 (47)	2,19 [1,26; 3,79]	NNH =5 [3; 16]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>658/919 (72)</b>	<b>269/496 (54)</b>	<b>2,07 [1,64; 2,61]</b>	<b>NNH = 6 [4; 8]</b>	<b>0,33/ I<sup>2</sup> = 10%</b>
<b>Zapalenie nosogardła</b>	CARE-MS II	128/435 (29)	48/202 (24)	1,34 [0,91; 1,96]	0,06 [-0,02; 0,13]	bd
	CARE-MS I	74/376 (20)	25/187 (13)	1,59 [0,97; 2,60]	0,06 [-0,0001; 0,13]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>202/811 (25)</b>	<b>73/389 (19)</b>	<b>1,43 [1,06; 1,93]</b>	<b>NNH = 16 [9; 89]</b>	<b>0,59/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>Zapalenie dróg moczowych</b>	CARE-MS II	93/435 (21)	23/202 (11)	2,12 [1,30; 3,46]	NNH = 10 [6; 24]	bd
	CARE-MS I	64/376 (17)	8/187 (4)	4,59 [2,15; 9,79]	NNH =7 [5; 12]	bd
	CAMMS223	10/108 (9)	13/107 (12)	0,74 [0,31; 1,76]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>167/919 (18)</b>	<b>44/496 (9)</b>	<b>1,98 [0,82; 4,81]</b>	<b>0,07 [-0,01; 0,15]</b>	<b>0,008/ I<sup>2</sup> = 79%</b>
	<b>Analiza wrażliwości</b>	<b>157/811 (19)</b>	<b>31/389 (8)</b>	<b>2,95 [1,39; 6,28]</b>	<b>NNH = 8 [6; 12]</b>	<b>p = 0,09/ I<sup>2</sup> = 65%</b>
<b>Zapalenie górnych dróg oddechowych</b>	CARE-MS II	71/435 (16)	25/202 (12)	1,38 [0,85; 2,25]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
	CARE-MS I	57/376 (15)	25/187 (13)	1,16 [0,70; 1,92]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	CAMMS223	48/108 (44)	29/107 (27)	2,15 [1,22; 3,81]	NNH = 5 [3; 21]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>176/919 (19)</b>	<b>79/496 (16)</b>	<b>1,47 [1,08; 1,98]</b>	<b>NNH = 18 [10; 76]</b>	<b>p = 0,27/</b>

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]		
						I <sup>2</sup> = 24%	
Infekcje wywołane wirusem Herpes	Zapalenie dolnych dróg oddechowych	CAMMS223	12/108 (11)	2/107 (2)	6,56 [1,43; 30,07]	NNH = 10 [6; 35]	bd
	Ogółem	CARE-MS II	68/435 (16)	8/202 (4)	4,49 [2,12; 9,54]	NNH = 8 [6; 35]	bd
		CARE-MS I	62/376 (16)	3/187 (2)	12,11 [3,75; 39,13]	NNH = 6 [5; 9]	bd
		Metaanaliza	<b>130/811 (16)</b>	<b>11/389 (3)</b>	<b>6,52 [3,48; 12,21]</b>	<b>NNH = 7 [6; 9]</b>	<b>p = 0,16/ I<sup>2</sup> = 50%</b>
		CARE-MS II	42/435 (10)	4/202 (2)	5,29 [1,87; 14,96]	NNH = 13 [9; 23]	bd
	Infekcje <i>H. simplex</i>	CARE-MS I	50/376 (13)	3/187 (2)	9,41 [2,89; 30,58]	NNH = 8 [6; 12]	bd
		CAMMS223	9/108 (8)	3/107 (3)	3,15 [0,83; 11,98]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd
		Metaanaliza	<b>101/919 (11)</b>	<b>10/496 (2)</b>	<b>6,04 [3,10; 11,79]</b>	<b>NNH = 11 [8; 15]</b>	<b>p = 0,47/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
	Infekcje <i>H. zoster</i>	CARE-MS II	26/435 (6)	3/202 (1)	4,22 [1,26; 14,10]	NNH = 22 [13; 58]	bd
		CARE-MS I	12/376 (3)	0/187 (0)	12,86 [0,76; 218,40]	NNH = 31 [19; 80]	bd
		CAMMS223	2/108 (2)	1/107 (1)	2,00 [0,18; 22,39]	0,02 [-0,02; 0,04]	bd
		Metaanaliza	<b>40/919 (4)</b>	<b>4/496 (1)</b>	<b>4,84 [1,79; 13,06]</b>	<b>NNH = 29 [20; 54]</b>	<b>p = 0,60/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
	Zapalenie skóry	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)	1,40 [0,06; 34,47]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	Ospa wietrzna	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)	1,40 [0,06; 34,47]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
		CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)	1,50 [0,06; 36,95]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
Metaanaliza		<b>2/811 (&lt;1)</b>	<b>0/389 (0)</b>	<b>1,45 [0,15; 13,96]</b>	<b>0,00 [-0,004; 0,01]</b>	<b>p = 0,98/ I<sup>2</sup> = 0%</b>	
Zapalenie płuc	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)	1,50 [0,06; 36,95]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd	
Zapalenie opon mózgowych	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)	1,50 [0,06; 36,95]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd	
Zapalenie zatok	CARE-MS II	58/435 (13)	20/202 (10)	1,40 [0,82; 2,40]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd	

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Zapalenie pochwy	CAMMS223	4/108 (4)	2/107 (2)	2,02 [0,36; 11,26]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
	CARE-MS II	41/435 (9)	11/202 (5)	1,81 [0,91; 3,59]	0,04 [-0,002; 0,08]	bd
Grypa	CAMMS223	10/108 (9)	6/107 (6)	1,72 [0,60; 4,91]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>51/543 (9)</b>	<b>17/309 (6)</b>	<b>1,78 [1,002; 3,17]</b>	<b>NNH = 25 [13; 325]</b>	<b>p = 0,94/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>Zaburzenia tarczycy</b>						
Zaburzenia tarczycy ogółem	CARE-MS II	69/435 (16)	10/202 (5)	3,62 [1,82; 7,19]	NNH = 9 [6; 15]	bd
	CARE-MS I	68/376 (18)	12/187 (6)	3,22 [1,70; 6,11]	NNH = 8 [5; 15]	bd
	CAMMS223	28/108 (26)	3/107 (3)	12,13 [3,56; 41,34]	NNH = 4 [3; 7]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>165/919 (18)</b>	<b>25/496 (5)</b>	<b>4,13 [2,68; 6,37]</b>	<b>NNH = 7 [6; 9]</b>	<b>p = 0,16/ I<sup>2</sup> = 46%</b>
Nadczynność tarczycy	CARE-MS II	22/435 (5)	1/202 (<1)	10,71 [1,43; 80,0]	NNH = 21 [14; 43]	bd
	CARE-MS I	28/376 (7)	3/187 (2)	4,93 [1,48; 16,45]	NNH = 17 [11; 37]	bd
	CAMMS223	17/108 (16)	1/107 (1)	19,80 [2,58; 151,70]	NNH = 6 [4; 12]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>67/919 (7)</b>	<b>5/496 (1)</b>	<b>8,36 [3,36; 20,81]</b>	<b>NNH = 14 [11; 20]</b>	<b>p = 0,48/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
Niedoczynność tarczycy	CARE-MS II	19/435 (4)	3/202 (1)	3,03 [0,89; 10,36]	NNH = 34 [18; 295]	bd
	CARE-MS I	18/376 (5)	4/187 (2)	2,30 [0,77; 6,90]	0,03 [-0,003; 0,06]	bd
	CAMMS223	8/108 (7)	1/107 (1)	8,48 [1,04; 69,02]	NNH = 15 [8; 82]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>45/919 (5)</b>	<b>8/496 (2)</b>	<b>3,17 [1,49; 6,74]</b>	<b>NNH = 29 [19; 64]</b>	<b>p = 0,55/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
Zapalenie tarczycy	CARE-MS II	7/435 (2)	0/202 (0)	7,09 [0,40; 124,72]	NNH = 62 [33; 473]	bd
	CARE-MS I	11/376 (3)	2/187 (1)	2,79 [0,61; 12,71]	0,02 [-0,004; 0,04]	bd
	CAMMS223	6/108 (6)	1/107 (1)	6,24 [0,74; 52,70]	0,05 [0,00; 0,09]	bd

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>24/919 (3)</b>	<b>3/496 (1)</b>	<b>4,25 [1,37; 13,15]</b>	<b>NNH = 45 [28; 114]</b>	<b>p = 0,76/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>Wole</b>	CARE-MS II	6/435 (1)	1/202 (<1)	2,81 [0,34; 23,51]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	CARE-MS I	6/376 (2)	0/187 (0)	6,58 [0,37; 117,41]	NNH = 62 [32; 1116]	bd
	CAMMS223	1/108 (1)	1/107 (1)	0,99 [0,06; 16,05]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>13/919 (1)</b>	<b>2/496 (&lt;1)</b>	<b>3,03 [0,76; 12,15]</b>	<b>NNH = 98 [50; 2656]</b>	<b>p = 0,64/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>Guz tarczycy</b>	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)	1,50 [0,06; 36,95]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Przełom tarczycowy</b>	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)	1,50 [0,06; 36,95]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Torbiel tarczycy</b>	CAMMS223	1/108 (1)	0/107 (0)	3,00 [0,12; 74,47]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>						
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem</b>	CARE-MS II	59/435 (14)	28/202 (14)	0,98 [0,60; 1,58]	0,0 [-0,06; 0,05]	bd
	CARE-MS I	66/376 (18)	36/187 (19)	0,89 [0,57; 1,40]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>125/811 (15)</b>	<b>64/389 (16)</b>	<b>0,93 [0,67; 1,29]</b>	<b>-0,01 [-0,05; 0,03]</b>	<b>p = 0,79/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>Idiopatyczna plamica małopłytkowa</b>	CAMMS223	2/108 (2)	1/107 (1)	2,00 [0,18; 22,39]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Toksyczność wątroby</b>						
<b>Toksyczność wątroby ogółem</b>	CARE-MS II	19/435 (4)	13/202 (6)	0,66 [0,32; 1,37]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
	CARE-MS I	15/376 (4)	32/187 (17)	0,20 [0,11; 0,38]	NNT = 8 [6; 14]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>34/811 (4)</b>	<b>45/389 (12)</b>	<b>0,36 [0,11; 1,16]</b>	<b>-0,07 [-0,19; 0,04]</b>	<b>p = 0,016/ I<sup>2</sup> = 83%</b>
<b>Nieprawidłowe wyniki testów funkcji wątroby</b>	CAMMS223	2/108 (2)	16/107 (15)	0,11 [0,02; 0,48]	NNT = 8 [5; 18]	bd
<b>Reakcje związane z podaniem</b>						
<b>Reakcje związane z podaniem ogółem</b>	CARE-MS II	40/435 (9)	56/202 (28)	0,26 [0,17; 0,41]	NNT = 6 [4; 9]	bd

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
	CARE-MS I	19/376 (5)	87/187 (47)	0,06 [0,04; 0,11]	NNT = 3 [3; 3]	bd
	CAMMS223	4/108 (4)	58/107 (54)	0,03 [0,01; 0,09]	NNT = 2 [2; 3]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>63/919 (7)</b>	<b>201/496 (41)</b>	<b>0,09 [0,02; 0,30]</b>	<b>NNT = 3 [2; 6]</b>	<b>p&lt;0,0001/ I<sup>2</sup> = 92%</b>
	<b>Analiza wrażliwości</b>	<b>23/484 (5)</b>	<b>145/294 (49)</b>	<b>0,05 [0,03; 0,08]</b>	<b>NNT = 3 [2; 3]</b>	<b>p = 0,29/ I<sup>2</sup> = 9%</b>
<b>Reakcje ogólne<sup>b</sup></b>						
<b>Gorączka</b>	CARE-MS II	95/435 (22)	18/202 (9)	2,86 [1,67; 4,88]	NNH = 7 [5; 13]	bd
	CAMMS223	12/108 (11)	11/107 (10)	1,09 [0,46; 2,59]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>107/543 (20)</b>	<b>29/309 (9)</b>	<b>1,88 [0,74; 4,80]</b>	<b>0,07 [-0,05; 0,19]</b>	<b>p = 0,06/ I<sup>2</sup> = 71%</b>
<b>Zmęczenie</b>	CARE-MS II	81/435 (19)	26/202 (13)	1,55 [0,96; 2,50]	0,06 [-0,001; 0,12]	bd
	CARE-MS I	50/376 (13)	16/187 (9)	1,64 [0,91; 2,96]	0,05 [-0,01; 0,10]	bd
	CAMMS223	35/108 (32)	32/107 (30)	1,12 [0,63; 2,00]	0,03 [-0,10; 0,15]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>166/919 (18)</b>	<b>74/496 (15)</b>	<b>1,44 [1,06; 1,96]</b>	<b>NNH = 20 [11; 113]</b>	<b>p = 0,61/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>Dreszcze</b>	CARE-MS II	35/435 (8)	9/202 (4)	1,88 [0,88; 3,98]	0,04 [-0,002; 0,07]	bd
<b>Ból</b>	CARE-MS II	35/435 (8)	8/202 (4)	2,12 [0,97; 4,66]	NNH = 24 [12; 266]	bd
<b>Dyskomfort w klatce piersiowej</b>	CARE-MS II	33/435 (8)	1/202 (<1)	16,50 [2,24; 121,51]	NNH = 14 [10; 22]	bd
<b>Zespół objawów grypopodobnych</b>	CARE-MS II	31/435 (7)	47/202 (23)	0,25 [0,16; 0,41]	NNT = 7 [5; 11]	bd
	CARE-MS I	11/376 (3)	43/187 (23)	0,10 [0,05; 0,20]	NNT = 5 [4; 8]	bd
	CAMMS223	6/108 (6)	29/107 (27)	0,16 [0,06; 0,40]	NNT = 5 [4; 9]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>48/919 (5)</b>	<b>119/496 (24)</b>	<b>0,17 [0,09; 0,30]</b>	<b>NNT = 6 [5; 7]</b>	<b>0,097/ I<sup>2</sup> = 57%</b>
	<b>Analiza</b>	<b>17/484 (4)</b>	<b>72/294 (24)</b>	<b>0,12 [0,07; 0,21]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	<b>p = 0,45/</b>

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
	<b>wrażliwości</b>					<b>I<sup>2</sup> = 0%</b>
Rumień w miejscu podania	CARE-MS II	0/435 (0)	28/202 (14)	0,01 [0,0; 0,12]	NNT = 8 [6; 12]	bd
	CARE-MS I	0/376 (0)	46/187 (25)	0,00 [0,00; 0,07]	NNT = 5 [4; 6]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0/811 (0)</b>	<b>74/389 (19)</b>	<b>0,01 [0,00; 0,04]</b>	<b>NNT = 6 [5; 7]</b>	<b>p = 0,78/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
Bezsennaść	CAMMS223	15/108 (14)	16/107 (15)	0,92 [0,43; 1,96]	-0,01 [-0,10; 0,08]	bd
Przybranie wagi	CAMMS223	8/108 (7)	7/107 (7)	1,14 [0,40; 3,27]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd
Kontuzja	CAMMS223	4/108 (4)	3/107 (3)	1,33 [0,29; 6,10]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
Wysypka	CAMMS223	28/108 (26)	15/107 (14)	2,15 [1,07; 4,30]	NNH = 8 [4; 74]	bd
Zaburzenia menstruacji u kobiet	CAMMS223	8/70 (11)	9/70 (13)	0,87 [0,32; 2,42]	-0,01 [-0,12; 0,09]	bd
<b>Zaburzenia układu nerwowego<sup>b</sup></b>						
Ból głowy	CARE-MS II	230/435 (53)	36/202 (18)	5,17 [3,45; 7,77]	NNH = 2 [2; 3]	bd
	CARE-MS I	86/376 (23)	35/187 (19)	1,29 [0,83; 2,00]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
	CAMMS223	31/108 (29)	30/107 (28)	1,03 [0,57; 1,87]	0,01 [-0,11; 0,13]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>347/919 (38)</b>	<b>101/496 (20)</b>	<b>1,93 [0,68; 5,45]</b>	<b>0,14 [-0,09; 0,36]</b>	<b>p &lt; 0,0001/ I<sup>2</sup> = 93%</b>
	<b>Analiza wrażliwości</b>	<b>117/484 (24)</b>	<b>65/294 (22)</b>	<b>1,19 [0,84; 1,70]</b>	<b>0,03 [-0,03; 0,09]</b>	<b>p = 0,56/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
Rzut MS	CARE-MS II	143/435 (33)	99/202 (49)	0,51 [0,36; 0,72]	NNT = 7 [5; 13]	bd
	CARE-MS I	80/376 (21)	73/187 (39)	0,42 [0,29; 0,62]	NNT = 6 [4; 11]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>223/811 (27)</b>	<b>172/389 (44)</b>	<b>0,47 [0,36; 0,61]</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>	<b>p = 0,47/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
Parestezje	CARE-MS II	50/435 (11)	20/202 (10)	1,18 [0,68; 2,04]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Zawroty głowy	CARE-MS II	48/435 (11)	11/202 (5)	2,15 [1,09; 4,24]	NNH = 17 [10; 77]	bd



AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Niedoczulica	CARE-MS II	35/435 (8)	16/202 (8)	1,02 [0,55; 1,88]	0,0 [-0,04; 0,05]	bd
Zdarzenie neurologiczne	CAMMS223	58/108 (54)	71/107 (66)	0,59 [0,34; 1,02]	-0,13 [-0,26; 0,003]	bd
Zaburzenia smaku	CAMMS223	10/108 (9)	22/107 (21)	0,39 [0,18; 0,88]	NNT = 9 [5; 53]	bd
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej<sup>b</sup></b>						
Wysypka	CARE-MS II	193/435 (44)	11/202 (5)	13,85 [7,33; 26,17]	NNH = 2 [2; 3]	bd
	CARE-MS I	44/376 (12)	7/187 (4)	3,41 [1,50; 7,72]	NNH = 12 [8; 26]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>237/811 (29)</b>	<b>18/389 (5)</b>	<b>7,04 [1,77; 27,93]</b>	<b>0,23 [-0,09; 0,55]</b>	<b>p&lt;0,0001 I<sup>2</sup> = 99%</b>
Pokrzywka	CARE-MS II	75/435 (17)	2/202 (1)	20,83 [5,06; 85,75]	NNH = 6 [4; 8]	bd
Świąd	CARE-MS II	66/435 (15)	5/202 (2)	7,05 [2,79; 17,78]	NNH = 7 [5; 11]	bd
Uogólniona wysypka	CARE-MS II	33/435 (8)	2/202 (1)	8,21 [1,95; 34,55]	NNH = 15 [10; 26]	bd
<b>Nowotwory złośliwe</b>						
Nowotwory ogółem	CAMMS223	0/108 (0)	1/107 (1)	0,33 [0,01; 8,12]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Rak podstawnokomórkowy	CARE-MS II	1/435 (<1)	1/202 (<1)	0,46 [0,03; 7,44]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd
Rak tarczycy	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)	1,40 [0,06; 34,47]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	CARE-MS I	2/376 (1)	0/187 (0)	2,50 [0,12; 52,41]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>3/811 (&lt;1)</b>	<b>0/389 (0)</b>	<b>1,94 [0,22; 17,41]</b>	<b>0,00 [-0,003; 0,01]</b>	<b>p = 0,80/ I<sup>2</sup> = 0%</b>
Ostra białaczka szpikowa	CARE-MS II	0/435 (0)	1/202 (<1)	0,15 [0,01; 3,80]	0,00 [-0,02; 0,01]	bd
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>						
Nudności	CAMMS223	7/108 (7)	15/107 (14)	0,43 [0,17; 1,09]	-0,08 [-0,16; 0,01]	bd
Biegunka	CAMMS223	10/108 (9)	7/107 (7)	1,46 [0,53; 3,98]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd
Zapalenie jamy ustnej	CAMMS223	5/108 (5)	2/107 (2)	2,55 [0,48; 13,43]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Ból brzucha</b>	CAMMS223	5/108 (5)	15/107 (14)	0,30 [0,10; 0,85]	NNT = 11 [6; 59]	bd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>						
<b>Dyskomfort</b>	CAMMS223	24/108 (22)	22/107 (21)	1,10 [0,57; 2,12]	0,02 [-0,09; 0,13]	bd
<b>Ból kończyn</b>	CAMMS223	17/108 (16)	14/107 (13)	1,24 [0,58; 2,66]	0,03 [-0,07; 0,12]	bd
<b>Ból pleców</b>	CAMMS223	8/108 (7)	10/107 (9)	0,78 [0,29; 2,05]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
<b>Ból stawów</b>	CAMMS223	15/108 (14)	11/107 (10)	1,41 [0,61; 3,22]	0,04 [-0,05; 0,12]	bd
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>						
<b>Niepokój</b>	CAMMS223	10/108 (9)	12/107 (11)	0,81 [0,33; 1,96]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd
<b>Depresja</b>	CAMMS223	14/108 (13)	19/107 (18)	0,69 [0,33; 1,46]	-0,05 [-0,14; 0,05]	bd
<b>Reakcje związane z infuzją<sup>c</sup></b>						
<b>Reakcje związane z infuzją ogółem</b>	CARE-MS II	393/435 (90)	–	nd	nd	nd
	CARE-MS I	338/376 (90)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	106/108 (98)	–	nd	nd	nd
<b>Ból głowy</b>	CARE-MS II	188/435 (43)	–	nd	nd	nd
	CARE-MS I	160/376 (43)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	60/108 (56)	–	nd	nd	nd
<b>Wysypka</b>	CARE-MS II	168/435 (39)	–	nd	nd	nd
	CARE-MS I	155/376 (41)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	96/108 (89)	–	nd	nd	nd
<b>Nudności</b>	CARE-MS II	72/435 (17)	–	nd	nd	nd
	CARE-MS I	51/376 (14)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	22/108 (20)	–	nd	nd	nd

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Gorączka	CARE-MS II	69/435 (16)	–	nd	nd	nd
	CARE-MS I	125/376 (33)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	39/108 (36)	–	nd	nd	nd
Pokrzywka	CARE-MS II	64/435 (15)	–	nd	nd	nd
	CARE-MS I	43/376 (11)	–	nd	nd	nd
Świąd	CARE-MS II	50/435 (11)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	30/108 (28)	–	nd	nd	nd
Bezsenna	CARE-MS II	44/435 (10)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	21/108 (19)	–	nd	nd	nd
Zmęczenie	CARE-MS II	39/435 (9)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	26/108 (24)	–	nd	nd	nd
Dreszcze	CARE-MS II	32/435 (7)	–	nd	nd	nd
	CARE-MS I	38/376 (10)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	19/108 (18)	–	nd	nd	nd
Dyskomfort w klatce piersiowej	CARE-MS II	27/435 (6)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	15/108 (14)	–	nd	nd	nd
Duszność	CARE-MS II	27/435 (6)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	14/108 (13)	–	nd	nd	nd
Ból mięśni	CARE-MS II	24/435 (6)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	14/108 (13)	–	nd	nd	nd
Uderzenia gorąca	CARE-MS I	43/376 (11)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	11/108 (10)	–	nd	nd	nd

AE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Zdarzenie neurologiczne	CAMMS223	23/108 (21)	–	nd	nd	nd
Zaburzenia smaku	CAMMS223	15/108 (14)	–	nd	nd	nd
Dyspepsja	CAMMS223	12/108 (11)	–	nd	nd	nd
Wymioty	CAMMS223	9/108 (8)	–	nd	nd	nd

a) Wartości p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

b) Uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u >10% pacjentów w co najmniej jednej z grup badania

c) Dla publikacji CAMMS223 uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u >5% pacjentów w co najmniej jednej z grup badania

**Tabela 76.**  
**SAE ogółem oraz SAE szczególnego zainteresowania**

SAE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ciężkie infekcje ogółem	CARE-MS II	16/435 (4)	3/202 (1)	2,53 [0,73; 8,79]	0,02 [-0,002; 0,05]	bd
	CARE-MS I	7/376 (2)	2/187 (1)	1,75 [0,36; 8,53]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	CAMMS223	3/108 (3)	2/107 (2)	1,50 [0,25; 9,16]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>26/919 (3)</b>	<b>7/496 (1)</b>	<b>2,06 [0,88; 4,83]</b>	<b>0,01 [-0,001; 0,03]</b>	<b>p = 0,88</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>
Ciężkie zaburzenia tarczycy ogółem	CARE-MS II	2/435 (<1)	0/202 (0)	2,34 [0,11; 48,87]	0,005 [-0,005; 0,01]	bd
	CARE-MS I	4/376 (1)	0/187 (0)	4,53 [0,24; 84,59]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
	CAMMS223	1/108 (1)	0/107 (0)	3,00 [0,12; 74,47]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>7/919 (1)</b>	<b>0/496 (0)</b>	<b>3,30 [0,57; 19,18]</b>	<b>0,01 [-0,0003; 0,02]</b>	<b>p = 0,95</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>
Ciężkie zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem	CARE-MS II	3/435 (1)	0/202 (0)	3,28 [0,17; 63,75]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd
	CARE-MS I	5/376 (1)	0/187 (0)	5,55 [0,31; 100,94]	0,01 [-0,001; 0,03]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>8/811 (1)</b>	<b>0/389 (0)</b>	<b>4,40 [0,56; 34,78]</b>	<b>NNH = 100 [53; 909]</b>	<b>p = 0,80</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>

SAE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc	ALEM vs IFNβ1a sc		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ciężka idiopatyczna plamica małopłytkowa	CARE-MS II	2/435 (<1)	0/202 (0)	2,34 [0,11; 48,87]	0,005 [-0,01; 0,01]	bd
	CARE-MS I	3/376 (1)	0/187 (0)	3,51 [0,18; 68,38]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd
	CAMMS223	1/108 (1)	0/107 (0)	3,00 [0,12; 74,47]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>6/919 (1)</b>	<b>0/496 (0)</b>	<b>2,94 [0,50; 17,32]</b>	<b>0,01 [-0,001; 0,01]</b>	<b>p = 0,98</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>
Ciężka toksyczność wątroby ogółem	CARE-MS II	4/435 (1)	5/202 (2)	0,37 [0,10; 1,38]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
	CARE-MS I	0/376 (0)	1/187 (1)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	<b>Metaanaliza</b>	<b>4/811 (&lt;1)</b>	<b>6/389 (2)</b>	<b>0,32 [0,10; 1,08]</b>	<b>-0,01 [-0,02; 0,003]</b>	<b>p = 0,65</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>
Ciężkie reakcje związane z infuzją ogółem	CARE-MS II	12/435 (3)	–	nd	nd	nd
	CARE-MS I	12/376 (3)	–	nd	nd	nd
	CAMMS223	2/108 (2)	–	nd	nd	nd

Tabela 77.  
Szczegółowe SAE

SAE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc
		n/N (%)	n/N (%)
<b>Infekcje</b>			
Zapalenie płuc	CARE-MS II	4/435 (1)	0/202 (0)
Zapalenie żołądka i jelit	CARE-MS II	3/435 (1)	0/202 (0)
	CAMMS223	1/108 (1)	0/107 (0)
Zapalenie wyrostka	CARE-MS II	2/435 (<1)	0/202 (0)
	CARE-MS I	2/376 (1)	1/187 (1)
	CAMMS223	0/108 (0)	1/107 (1)
Infekcje przebiegające z gorączką	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
Infekcje wirusem <i>H. zoster</i>	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)
Grypa	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
Zapalenie błędnika	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
Kandydoza przełyku	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
Infekcje <i>Pasteurella spp.</i>	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
Infekcje zęba	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)
Infekcje górnych dróg oddechowych	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
Infekcje dróg moczowych	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
Zakażenie związane z cewnikiem naczyniowym	CARE-MS II	0/435 (0)	1/202 (<1)
	CAMMS223	0/108 (0)	1/107 (1)
Ropień w miejscu iniekcji	CARE-MS II	0/435 (0)	1/202 (<1)
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	CARE-MS II	0/435 (0)	1/202 (<1)
Gruźlica rozsiana	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)
Zapalenie opon mózgowych wywołane wirusem <i>Herpes</i>	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)
Pooperacyjne zakażenie rany	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)
Infekcja macicy	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)
Zapalenie wątroby typu A	CARE-MS I	0/376 (0)	1/187 (<1)
Zapalenie szyjki macicy	CAMMS223	1/108 (1)	0/107 (0)
Ospa wietrzna	CAMMS223	1/108 (1)	0/107 (0)
<b>Zaburzenia tarczycy</b>			
Niedoczynność tarczycy	CARE-MS II	2/435 (<1)	0/202 (0)
Nadczynność tarczycy	CARE-MS II	1/435 (<1)	0/202 (0)
	CARE-MS I	1/376 (<1)	0/187 (0)
	CAMMS223	1/108 (1)	0/107 (0)

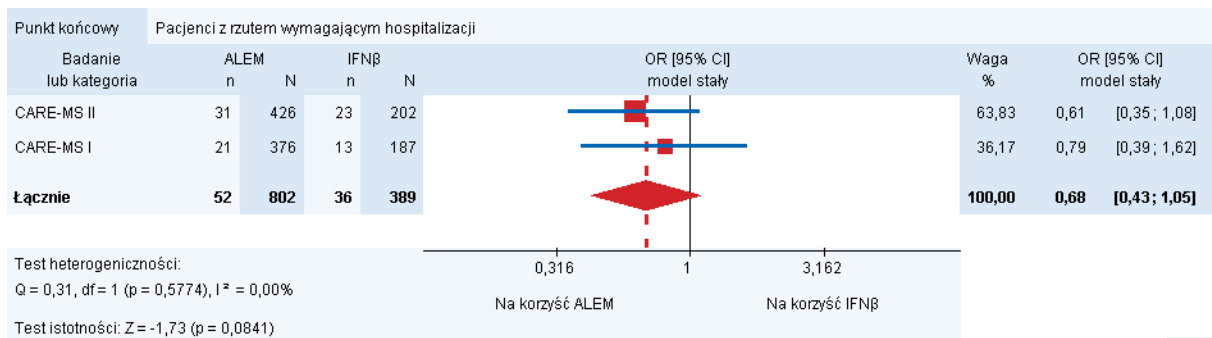
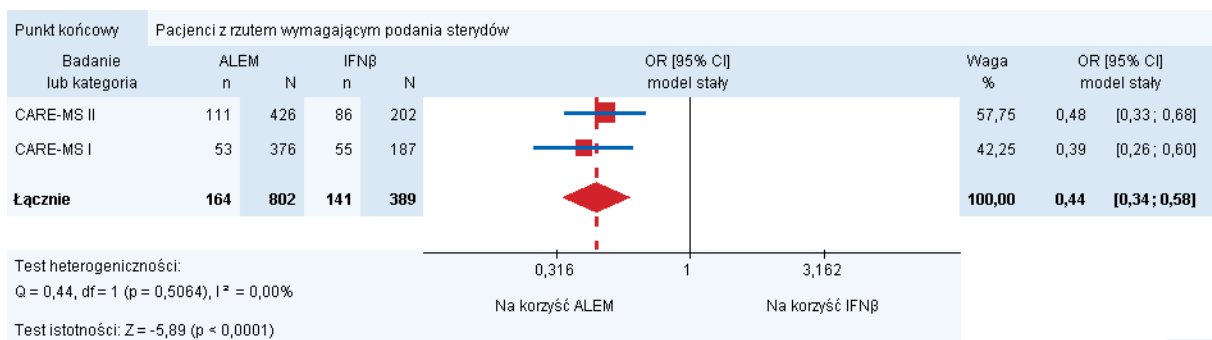
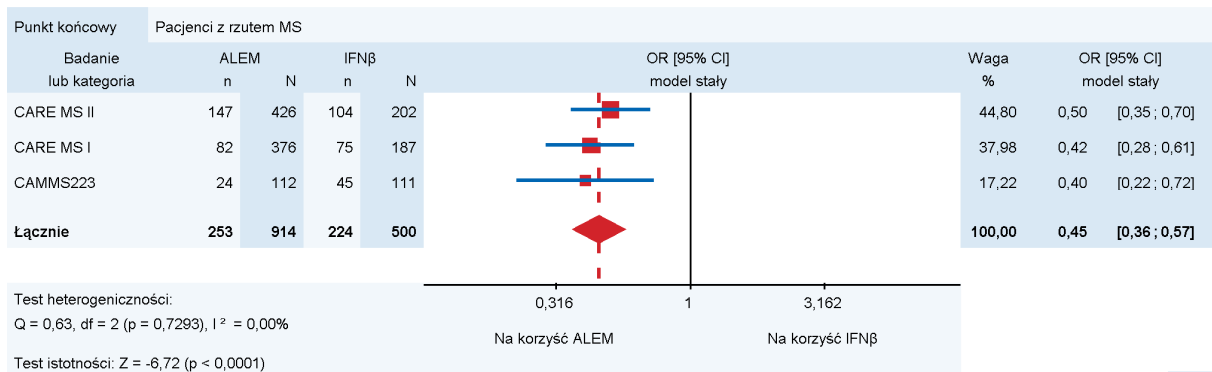
SAE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc
		n/N (%)	n/N (%)
<b>Choroba Gravesa-Basedowa</b>	<b>CARE-MS I</b>	2/376 (1)	0/187 (0)
<b>Wole</b>	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	0/187 (0)
<b>Przełom tarczycowy</b>	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	0/187 (0)
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>			
<b>Agranulocytoza</b>	<b>CARE-MS I</b>	2/376 (1)	0/187 (0)
<b>Toksyczność wątroby</b>			
<b>Niewydolność wątroby</b>	<b>CAMMS223</b>	0/108 (0)	1/107 (1)
<b>Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych</b>	<b>CAMMS223</b>	0/108 (0)	1/107 (1)
<b>Reakcje związane z infuzją</b>			
<b>Gorączka</b>	<b>CARE-MS II</b>	2/435 (<1)	–
	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–
<b>Pokrzywka</b>	<b>CARE-MS II</b>	2/435 (<1)	–
	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–
<b>Dyskomfort w klatce piersiowej</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
<b>Nudności</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–
<b>Wymioty</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
<b>Ból w klatce piersiowej</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
<b>Reakcja związana z infuzją</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
	<b>CAMMS223</b>	1/108 (1)	–
<b>Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
<b>Stan migrenowy</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
<b>Migrena</b>	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–
<b>Kaszel</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
<b>Duszność</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
<b>Krwioplucie</b>	<b>CARE-MS II</b>	1/435 (<1)	–
<b>Migotanie przedsionków</b>	<b>CARE-MS I</b>	2/376 (1)	–
<b>Podanie złej dawki</b>	<b>CARE-MS I</b>	2/376 (1)	–
<b>Niedociśnienie</b>	<b>CARE-MS I</b>	2/376 (1)	–
<b>Bradykardia</b>	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–
<b>Bradykardia zatokowa</b>	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–
<b>Tachykardia zatokowa</b>	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–
<b>Tachykardia</b>	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–
<b>Wstrząs anafilaktyczny</b>	<b>CARE-MS I</b>	1/376 (<1)	–

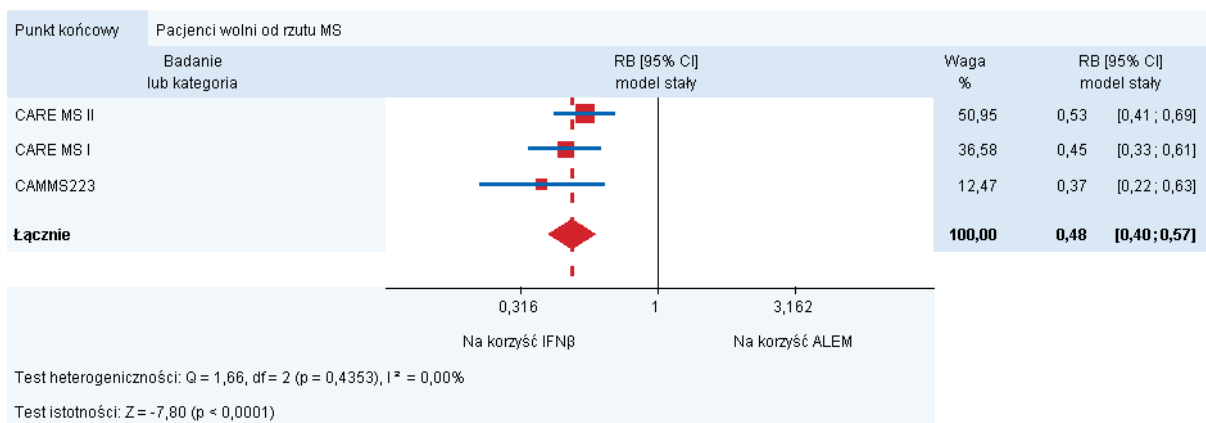
SAE	Badanie	ALEM	IFNβ1a sc
		n/N (%)	n/N (%)
Ból mięśni	CARE-MS I	1/376 (<1)	–
Zespół uszkodzenia pnia mózgu	CARE-MS I	1/376 (<1)	–
Ból głowy	CARE-MS I	1/376 (<1)	–
Zapalenie opłucnej	CARE-MS I	1/376 (<1)	–
Ucisk w gardle	CARE-MS I	1/376 (<1)	–
Obrzęk naczynioruchowy	CARE-MS I	1/376 (<1)	–
Nadciśnienie	CAMMS223	1/108 (1)	–
<b>Inne</b>			
Rzut MS	CARE-MS II	33/435 (8)	25/202 (12)
	CARE-MS I	19/376 (5)	13/187 (7)



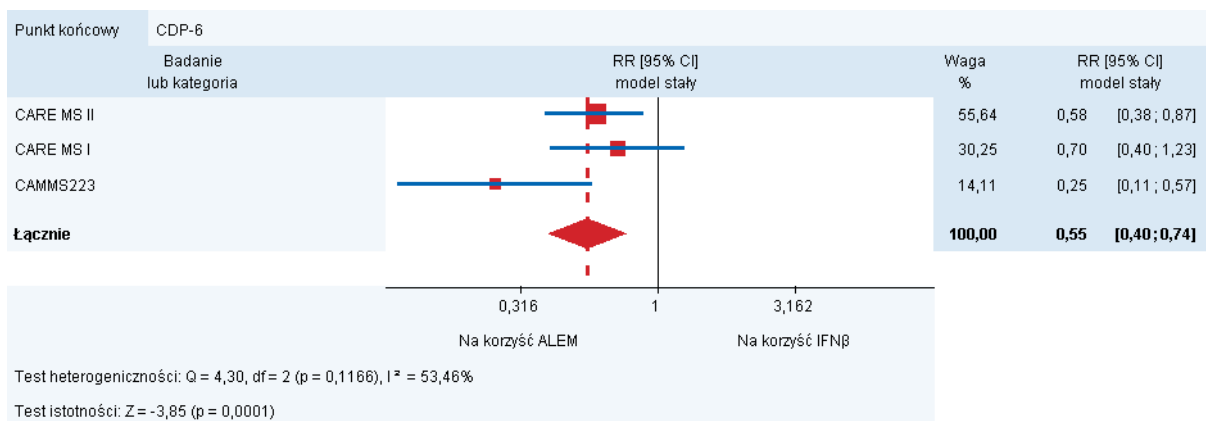
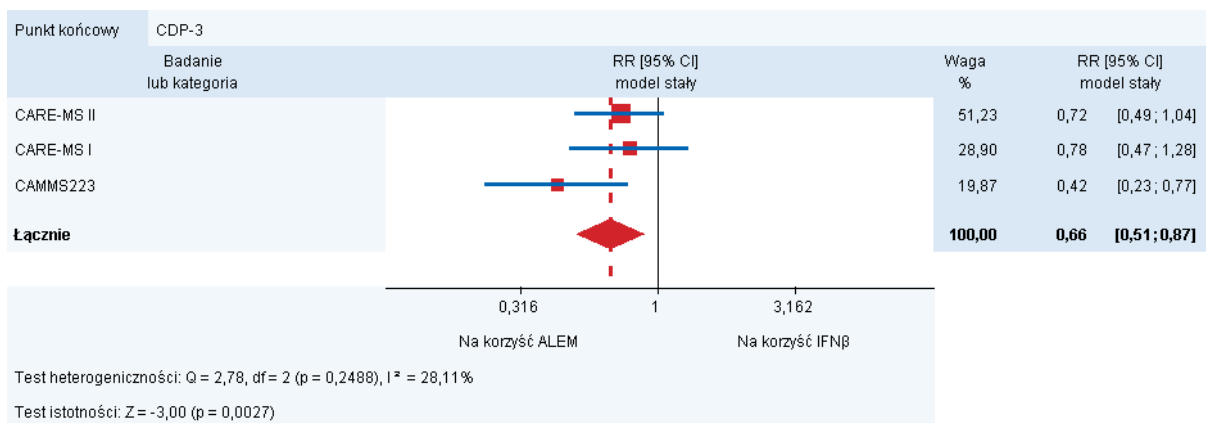
## ANEKS E. WYNIKI METAANALIZ

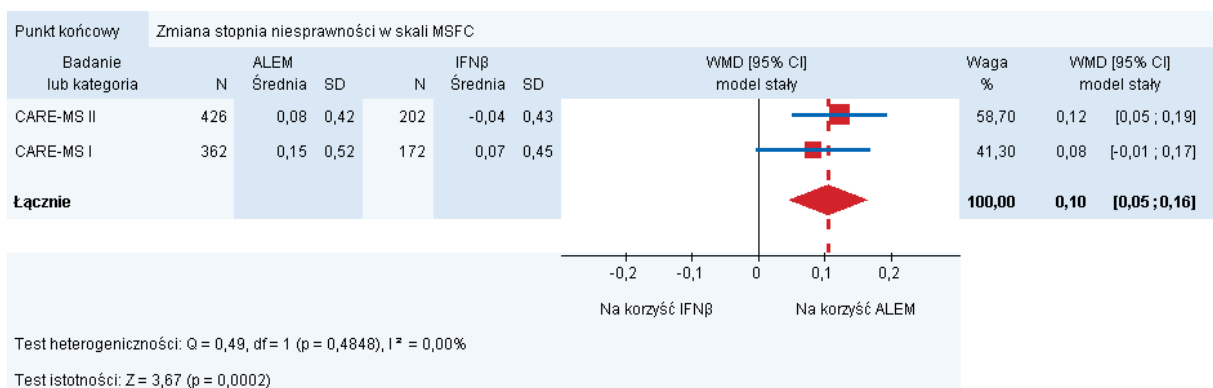
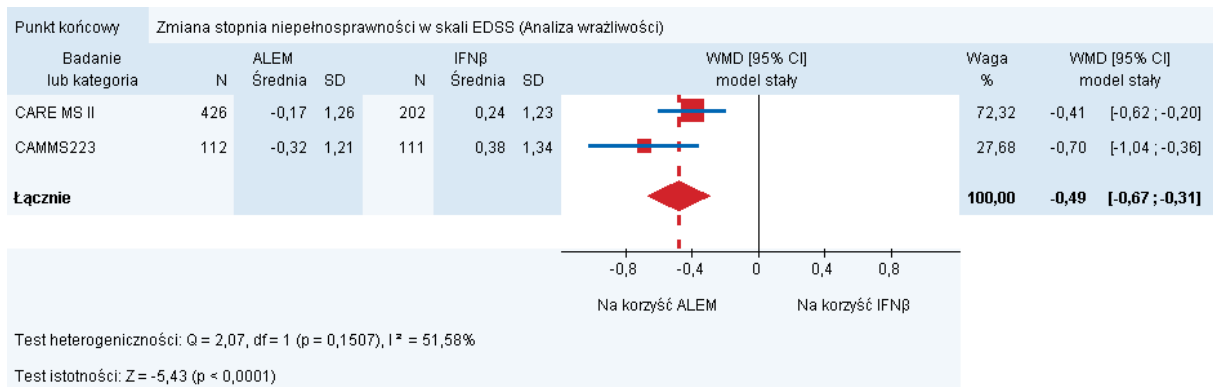
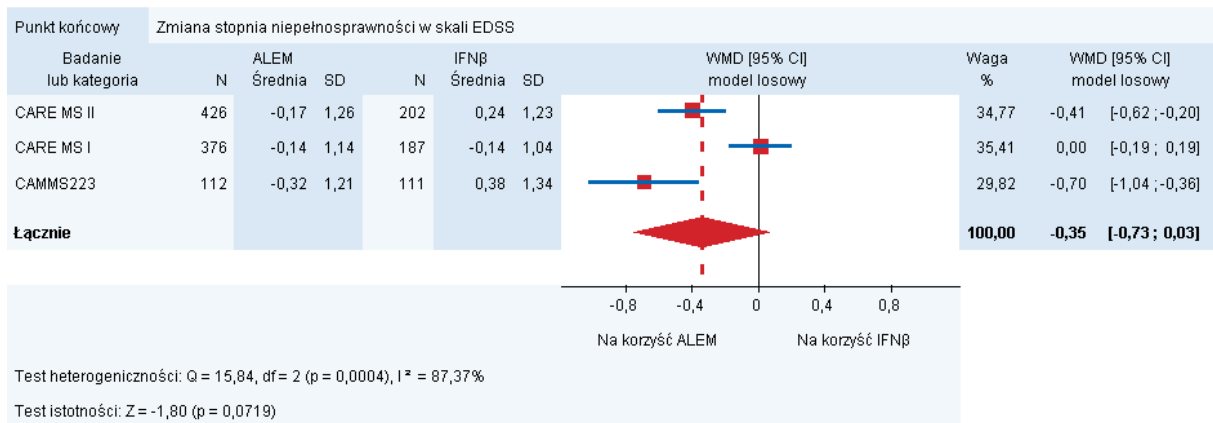
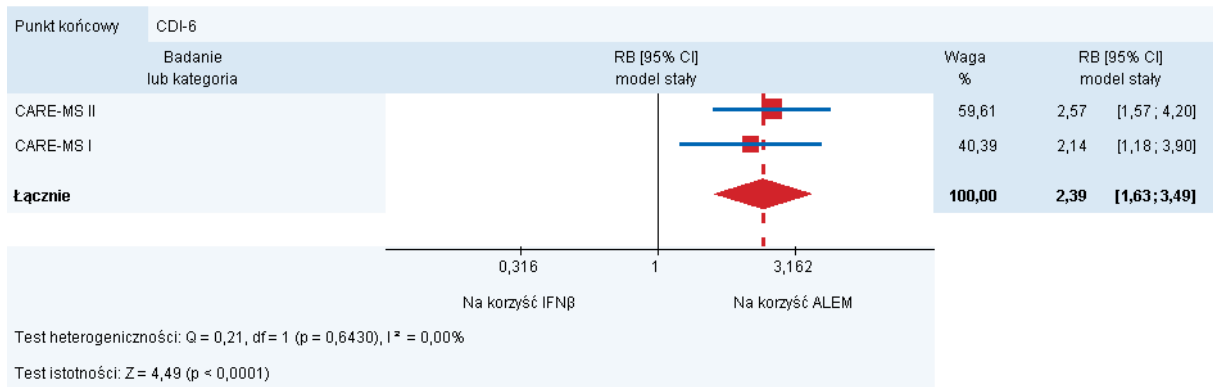
### E.1. Rzuty choroby



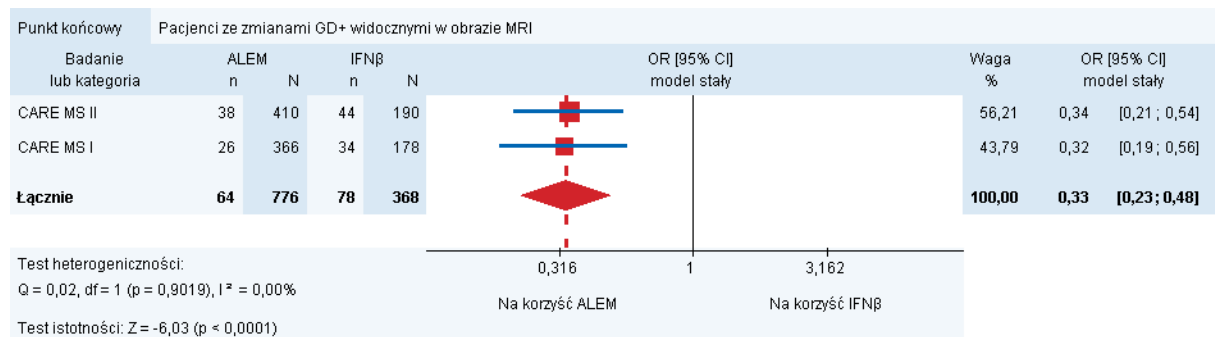
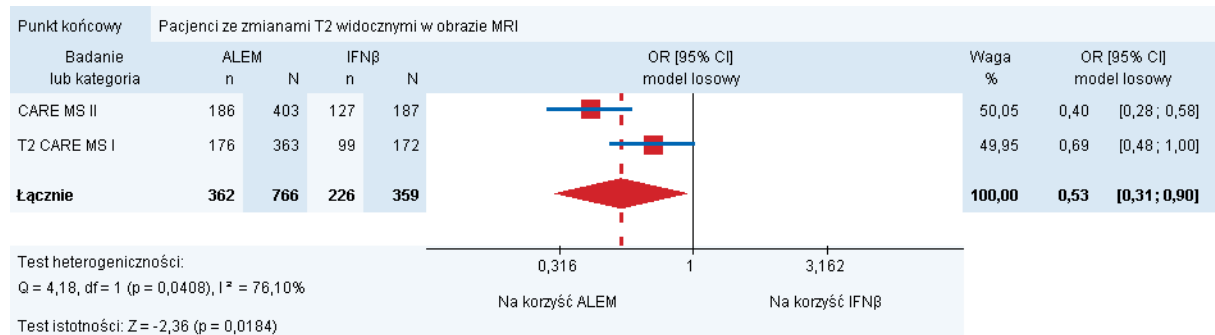


## E.2. Niepełnosprawność

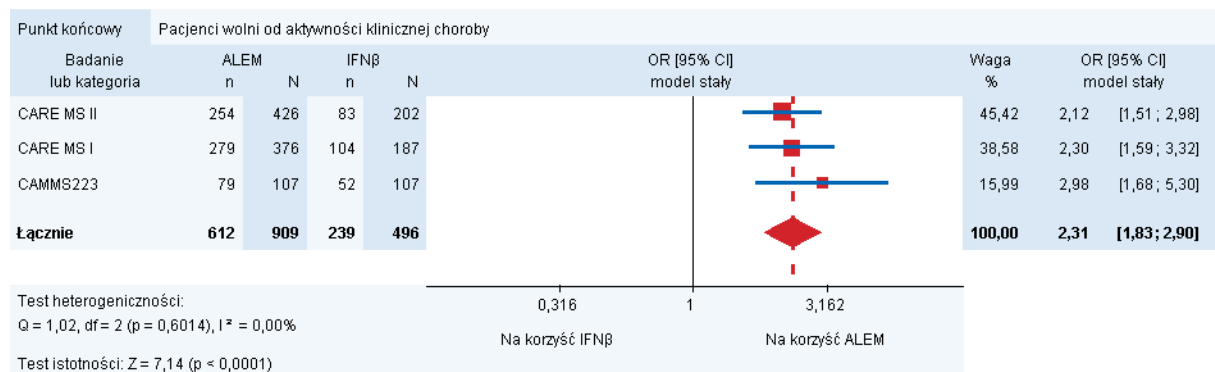


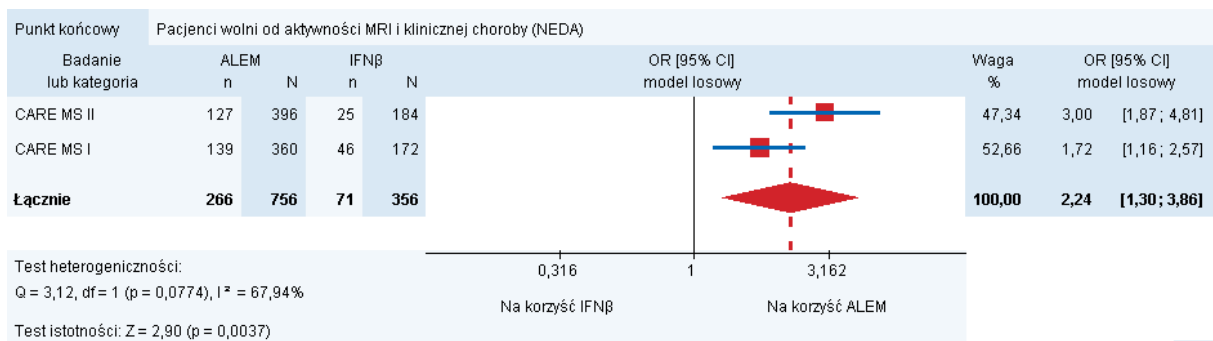
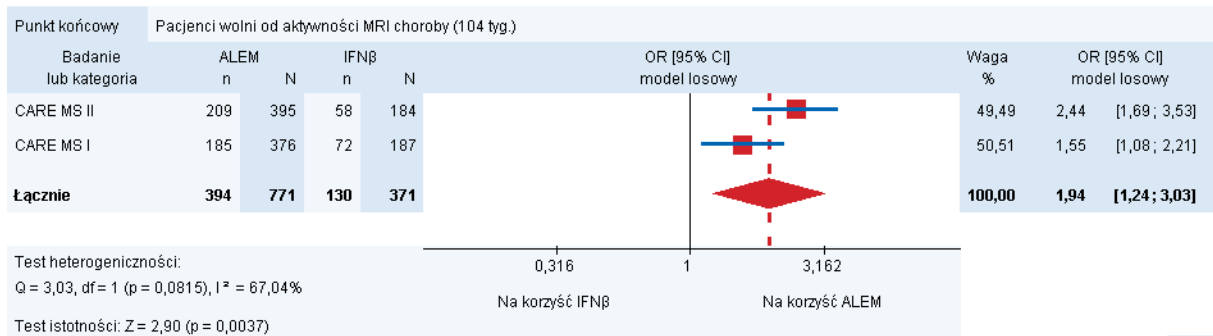


### E.3. MRI

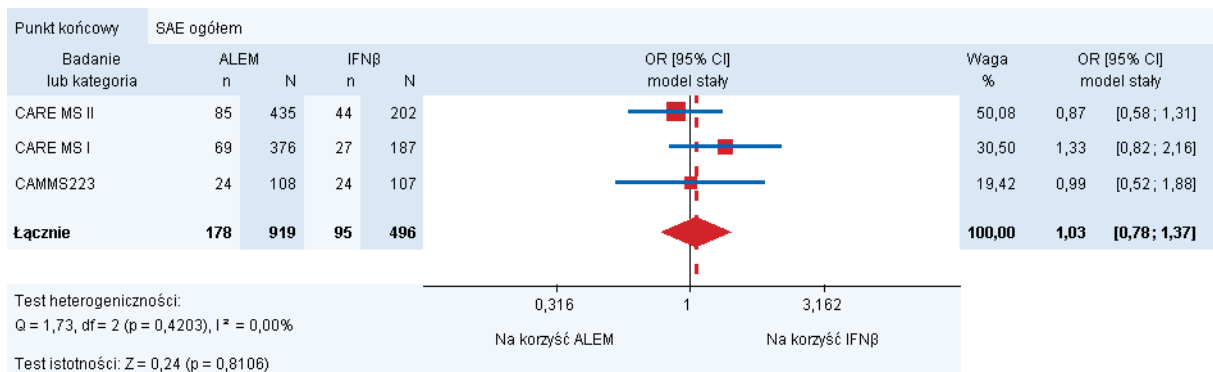
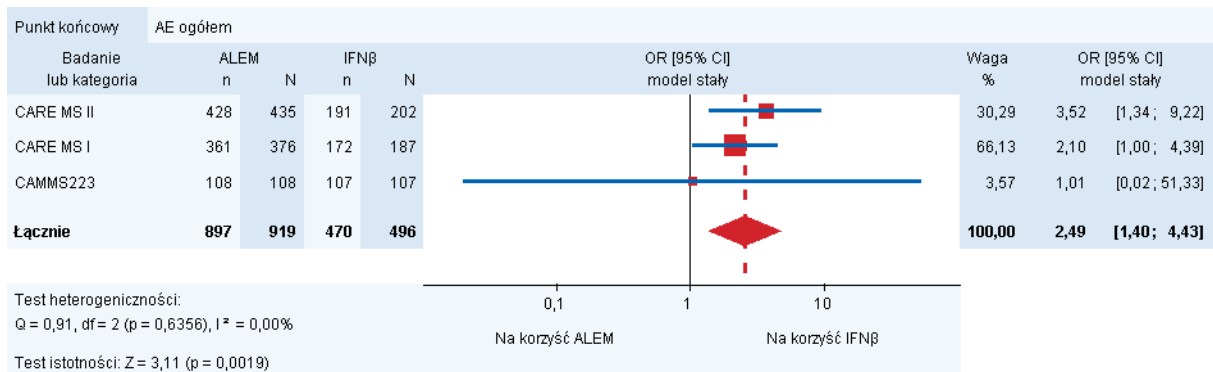


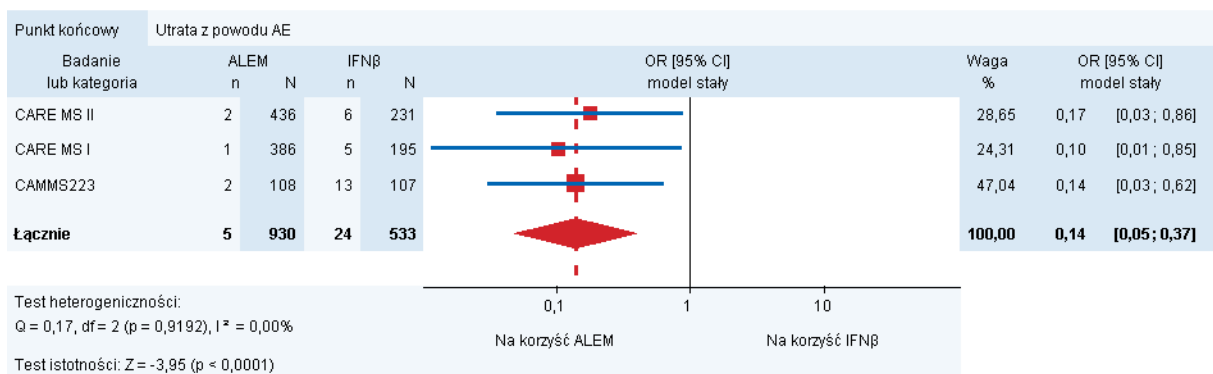
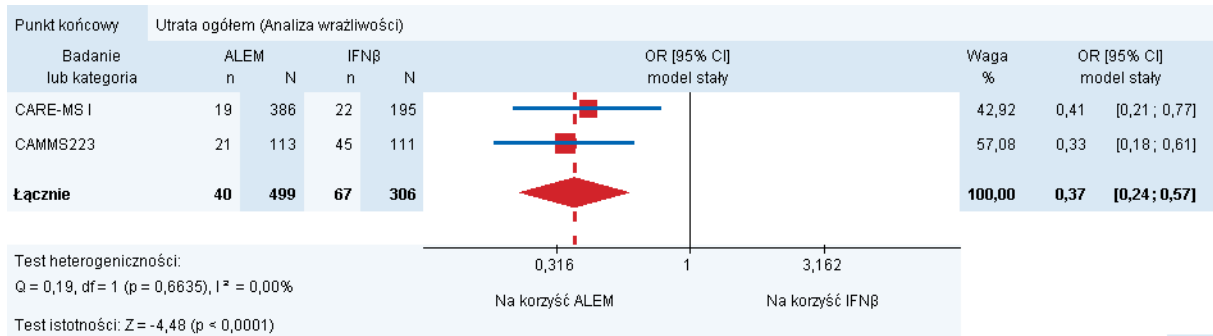
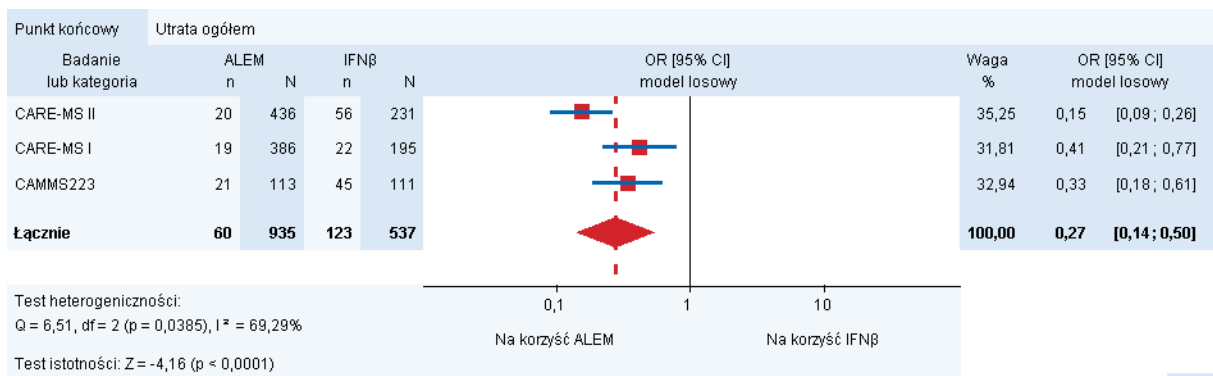
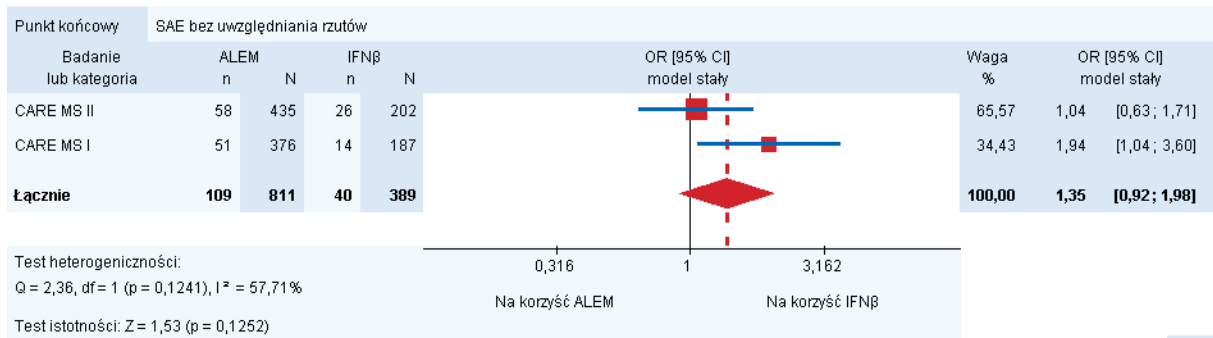
### E.4. Aktywność choroby

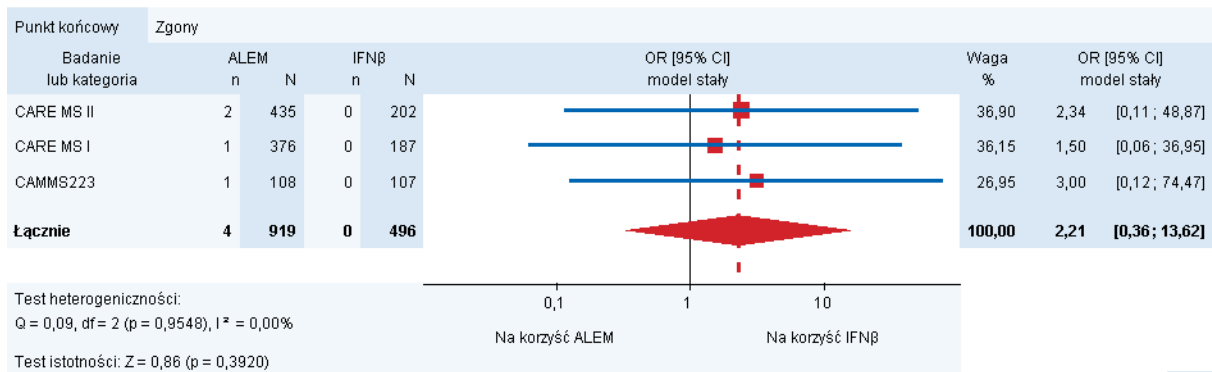
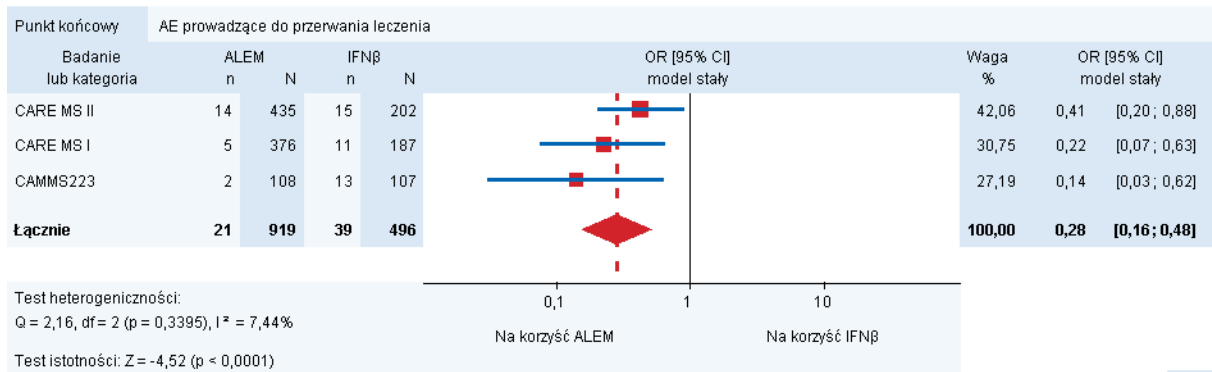




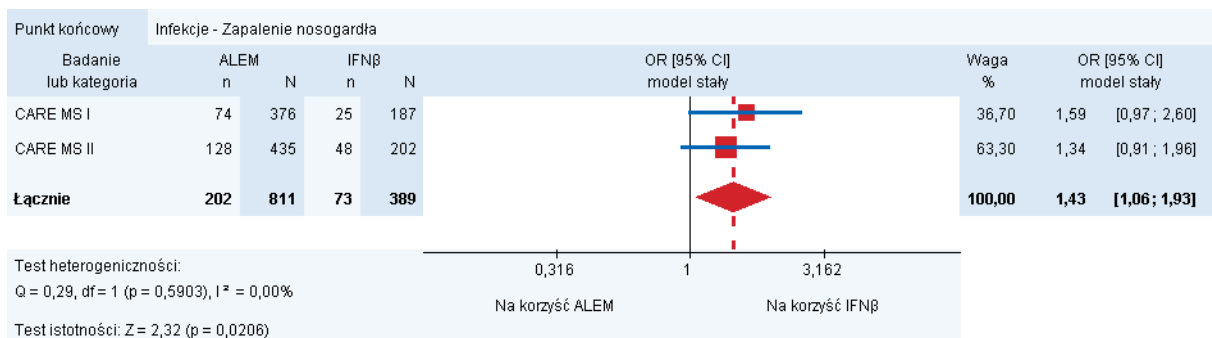
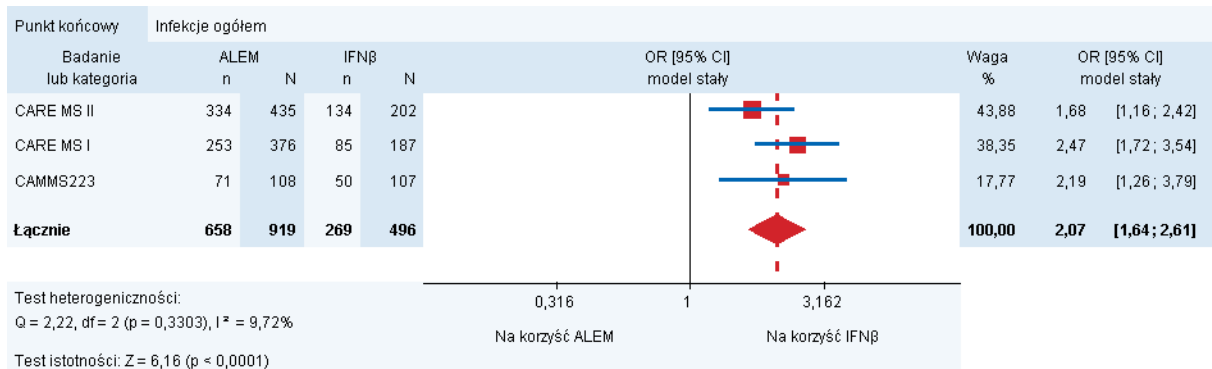
## E.5. Bezpieczeństwo ogólne

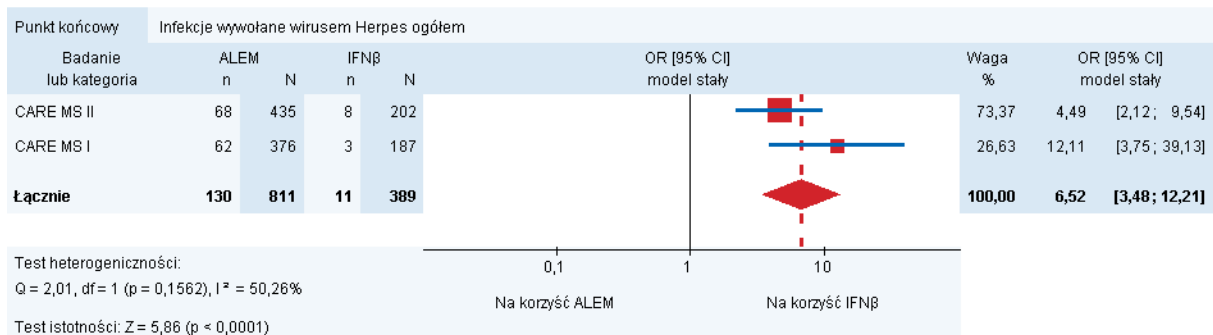
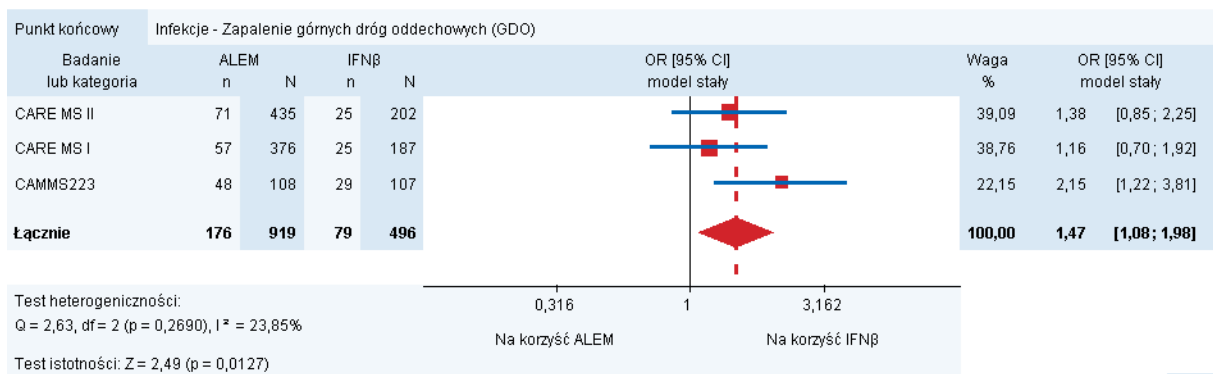
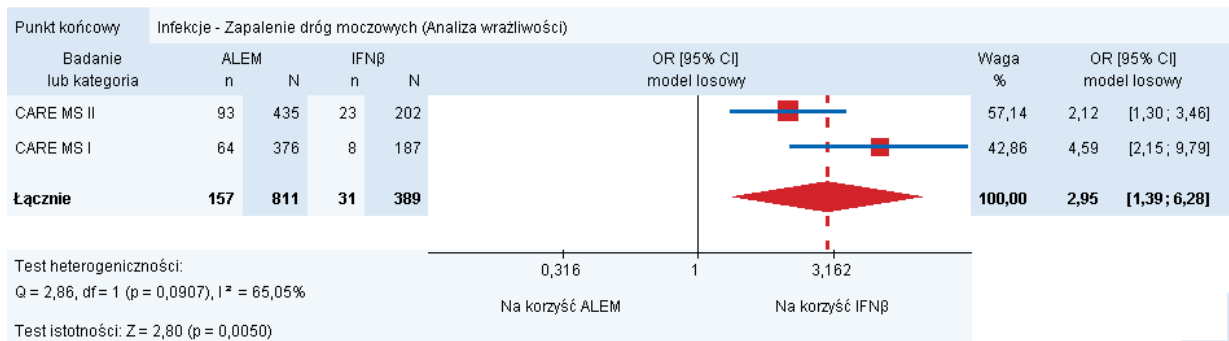
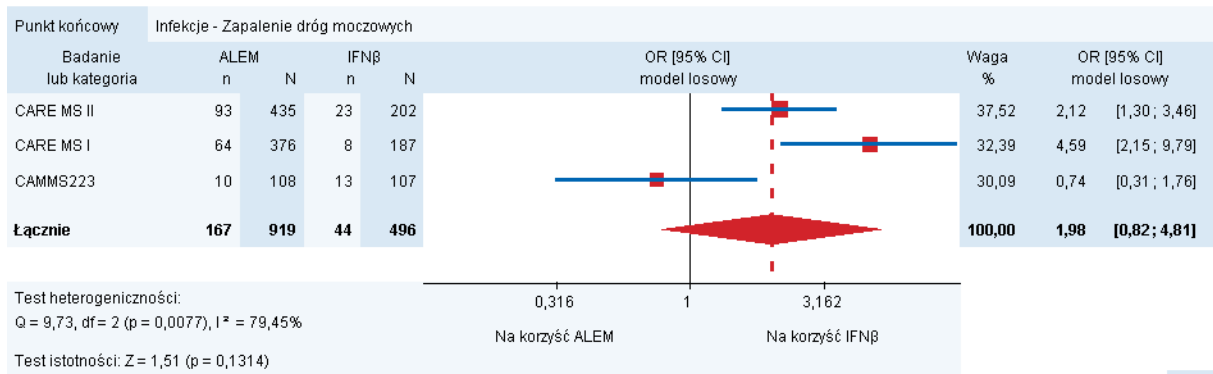




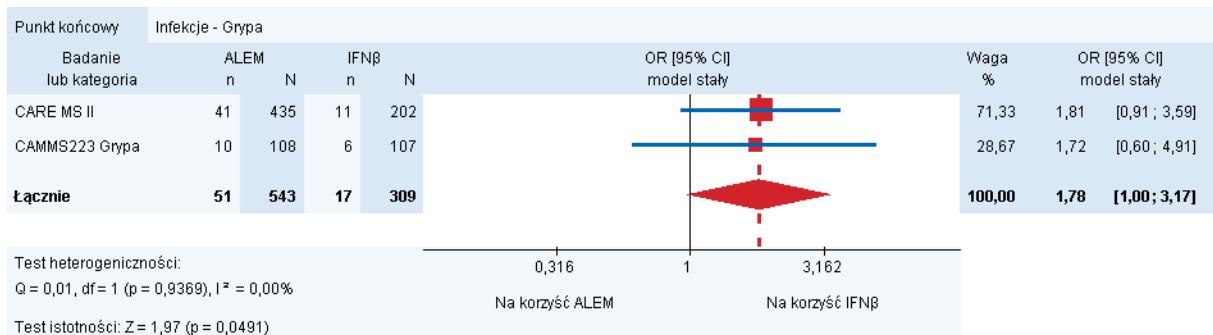
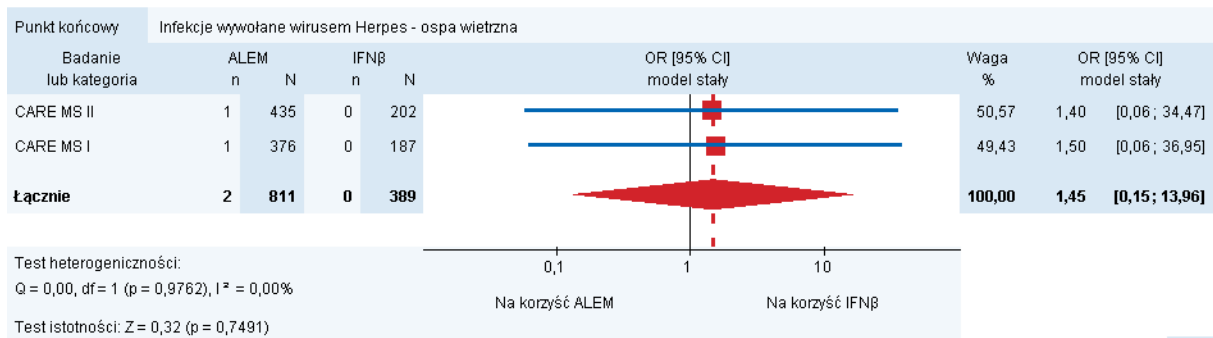
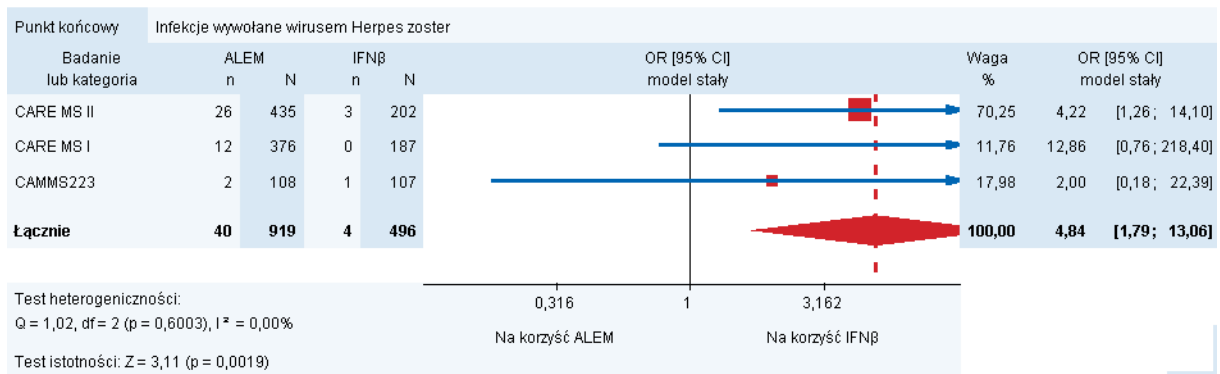
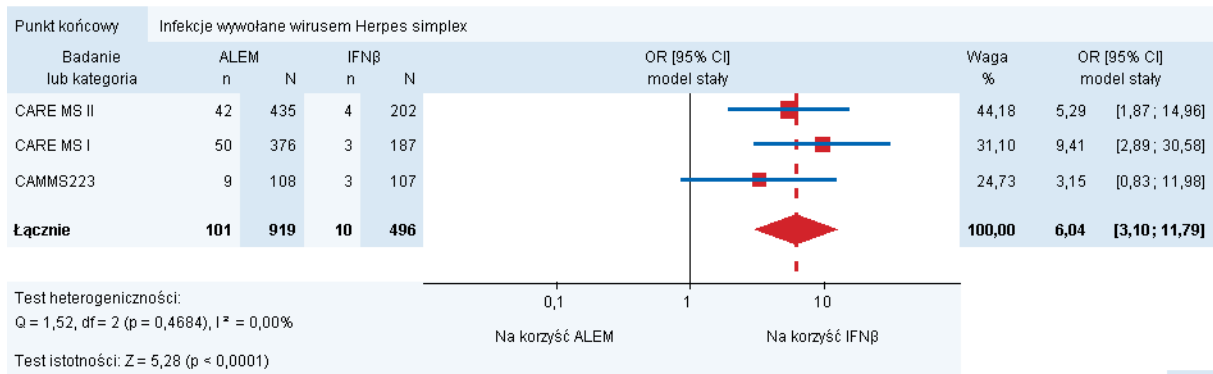


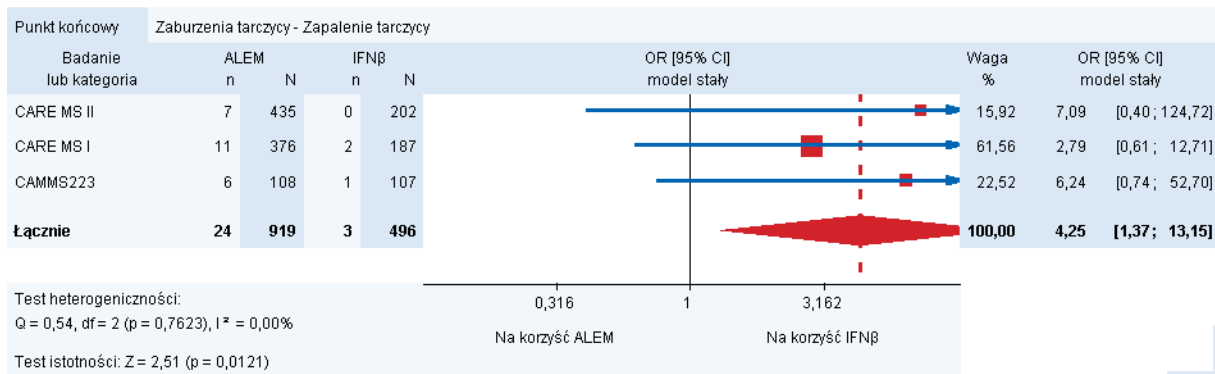
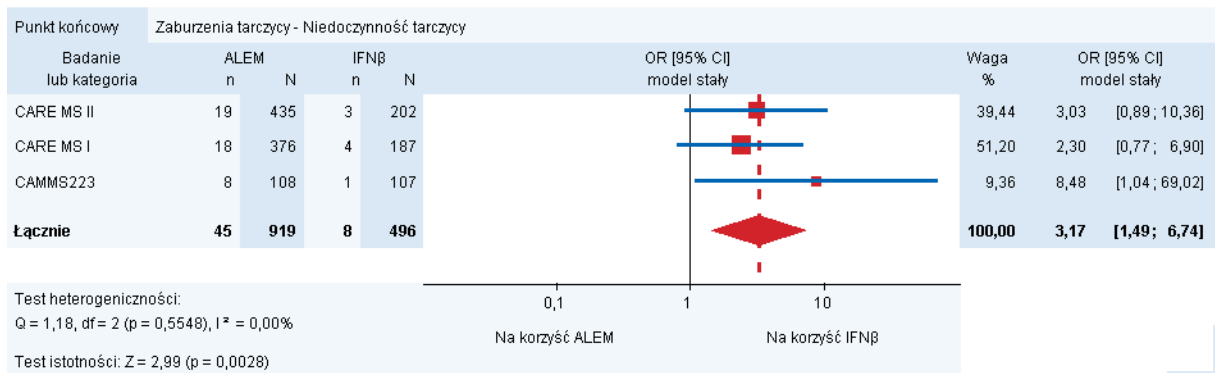
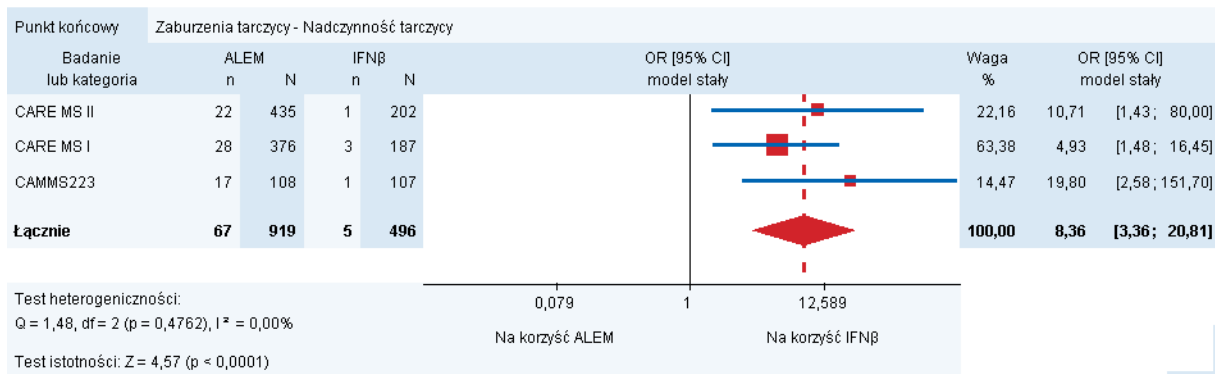
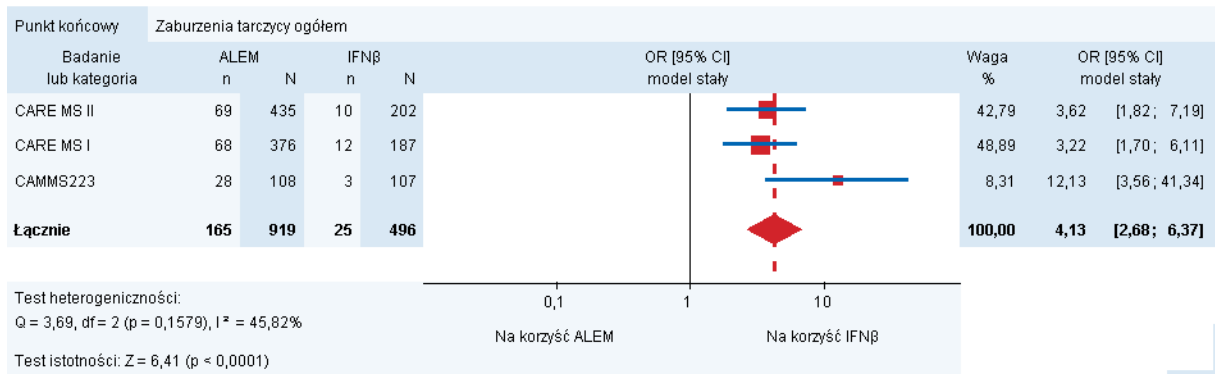
## E.6. Bezpieczeństwo szczegółowe

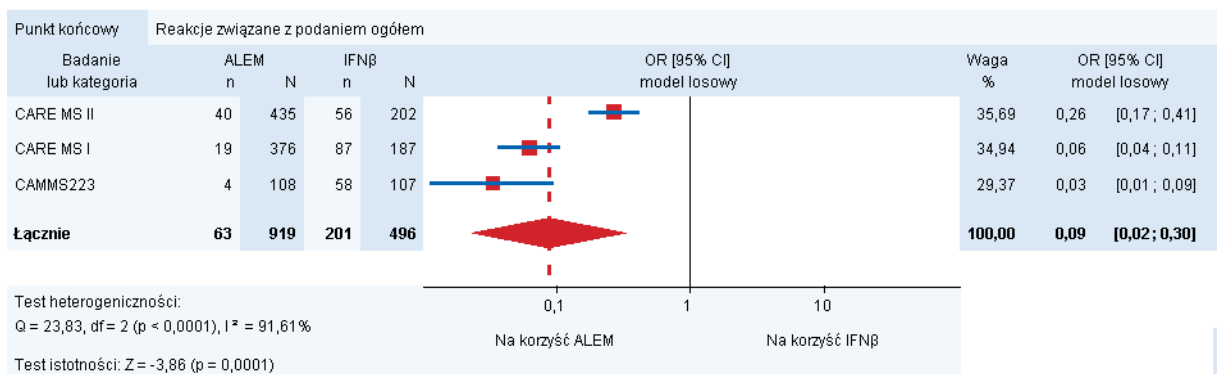
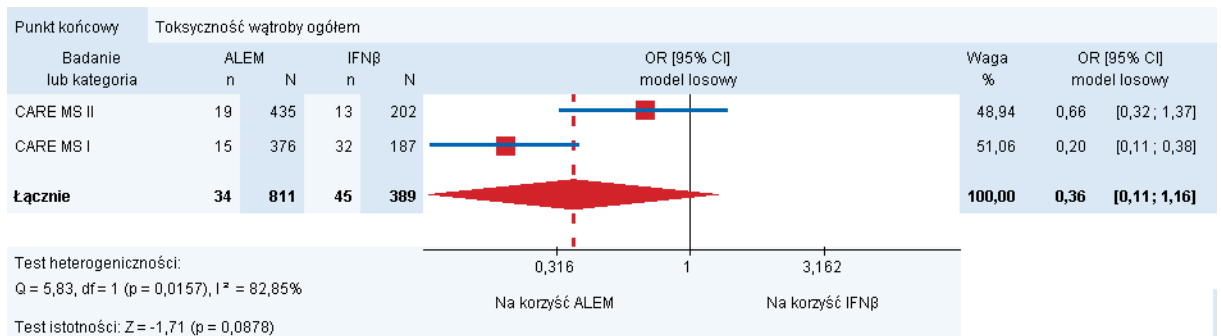
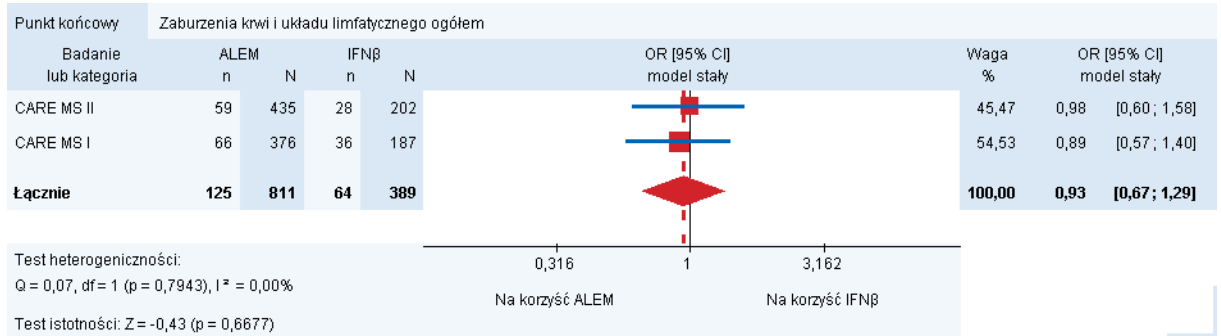
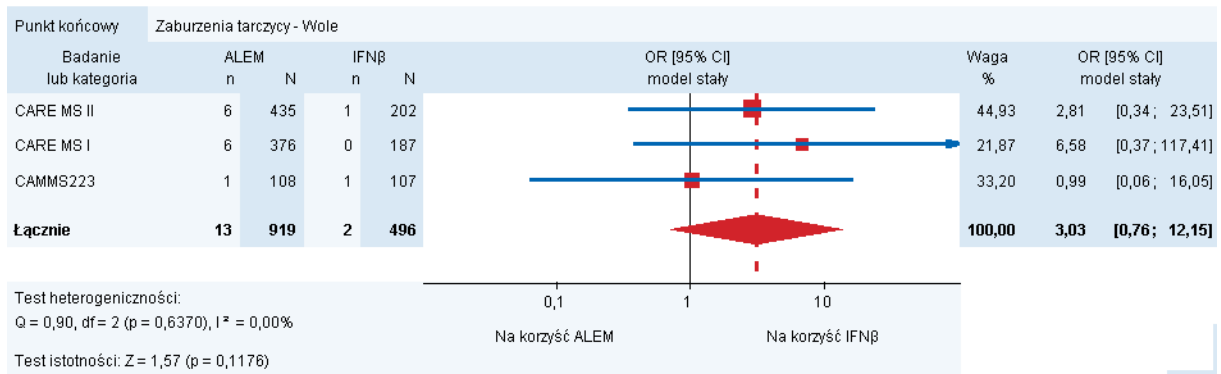


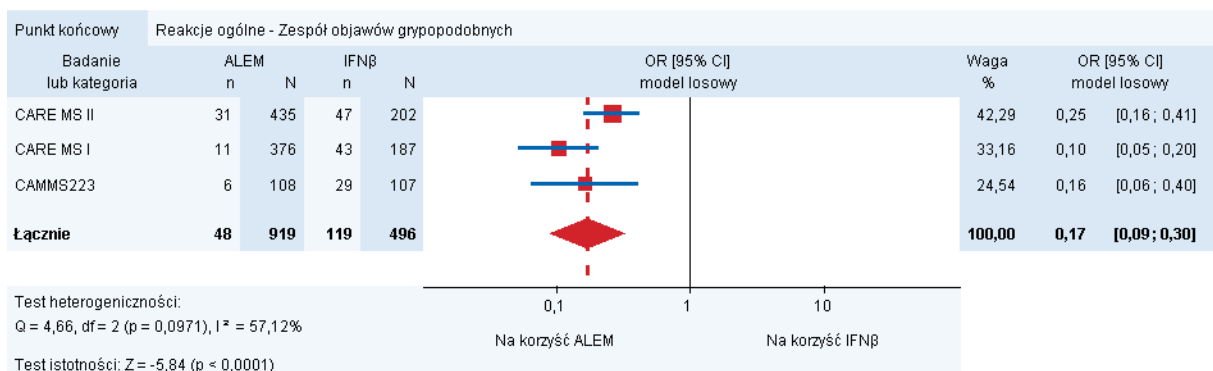
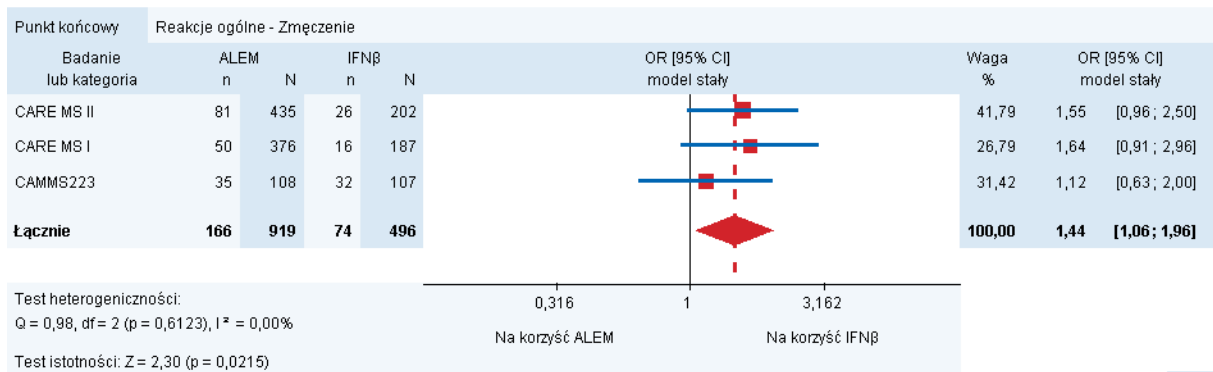
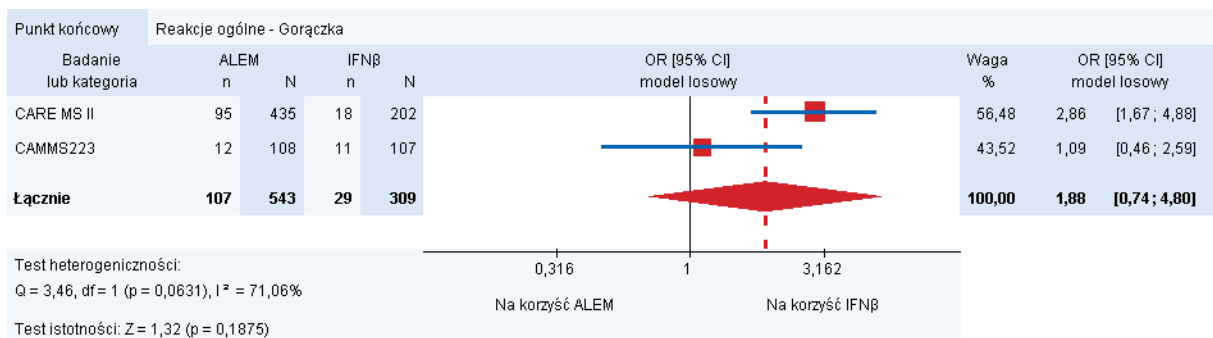
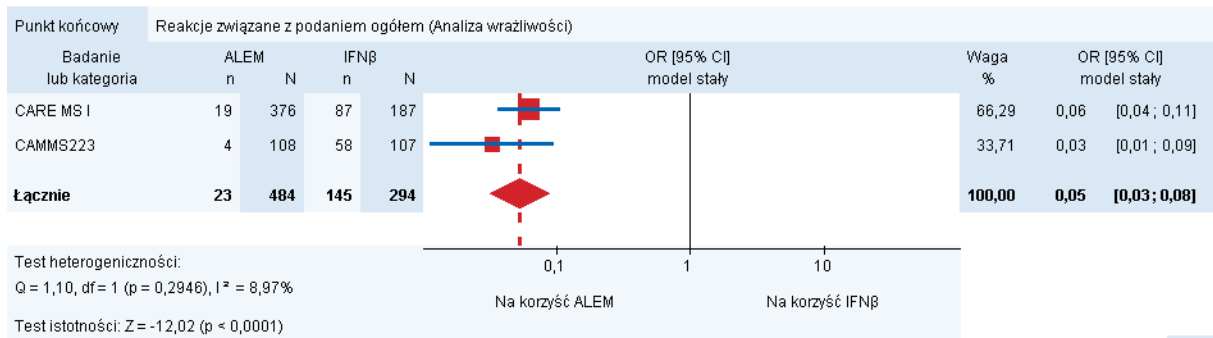


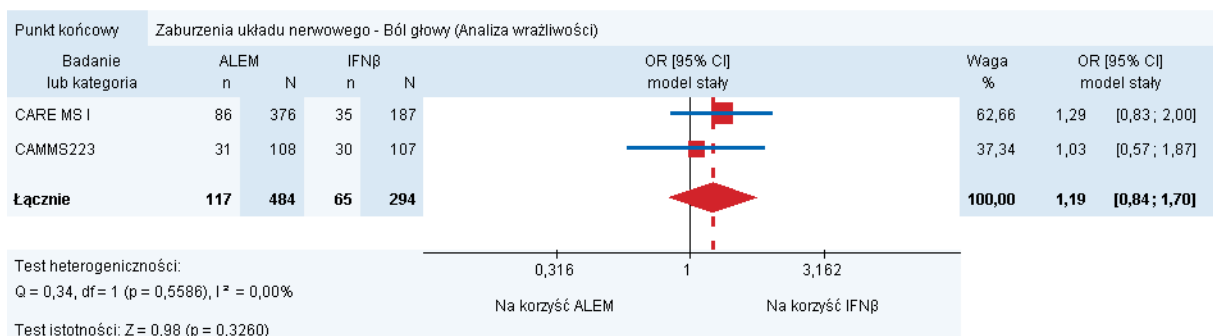
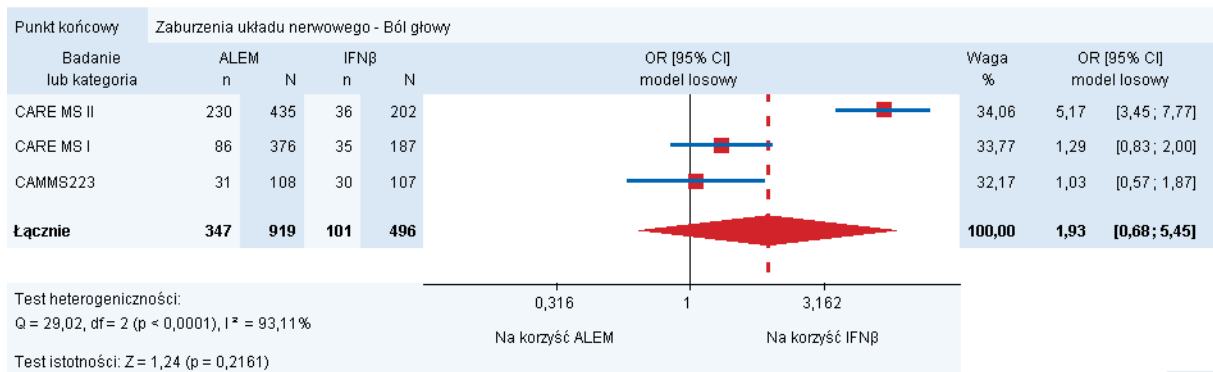
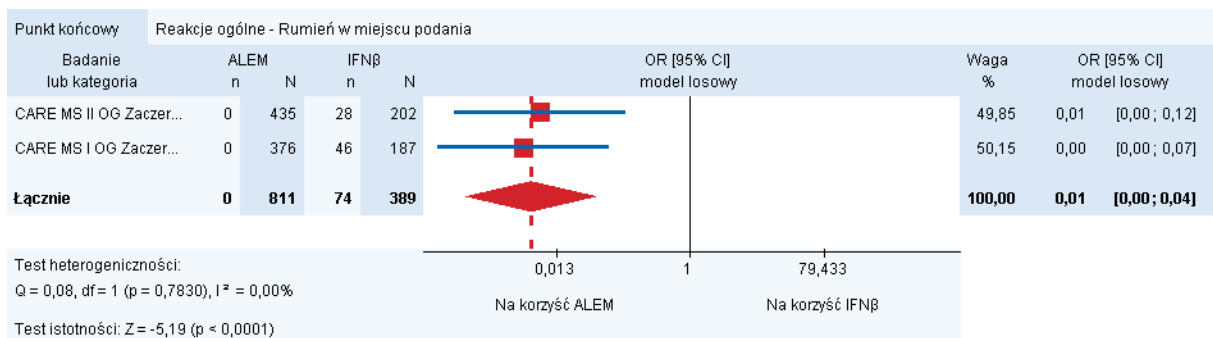
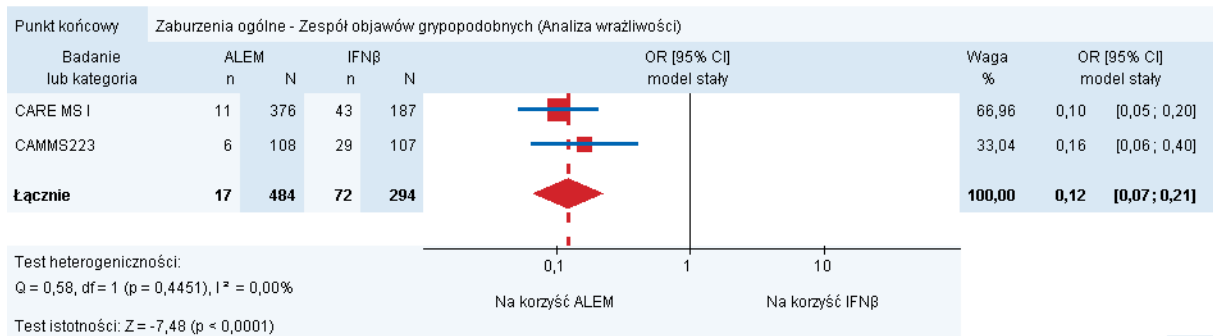


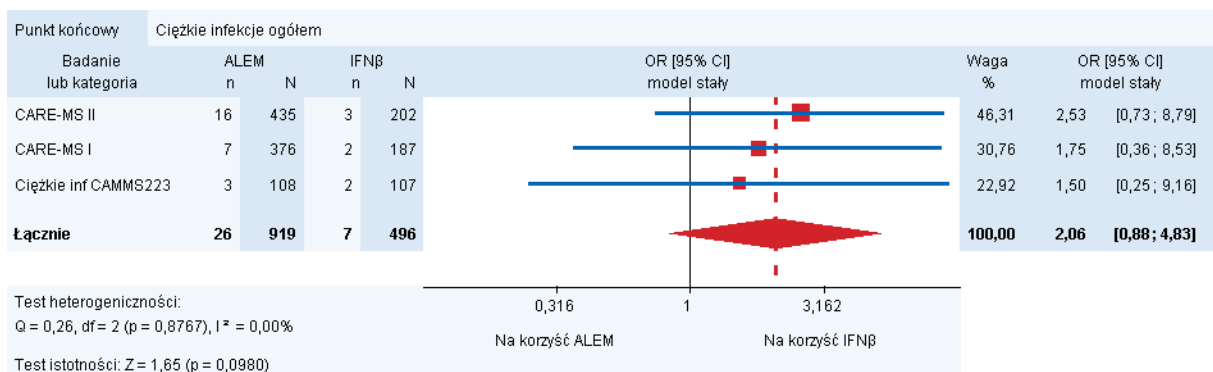
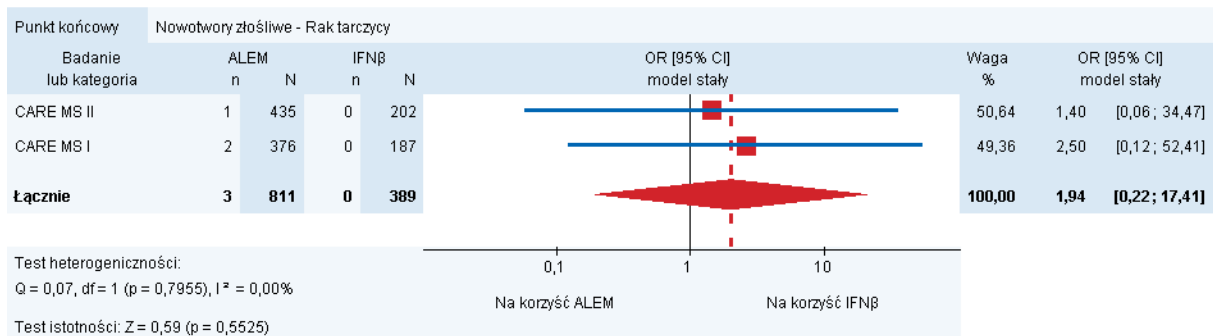
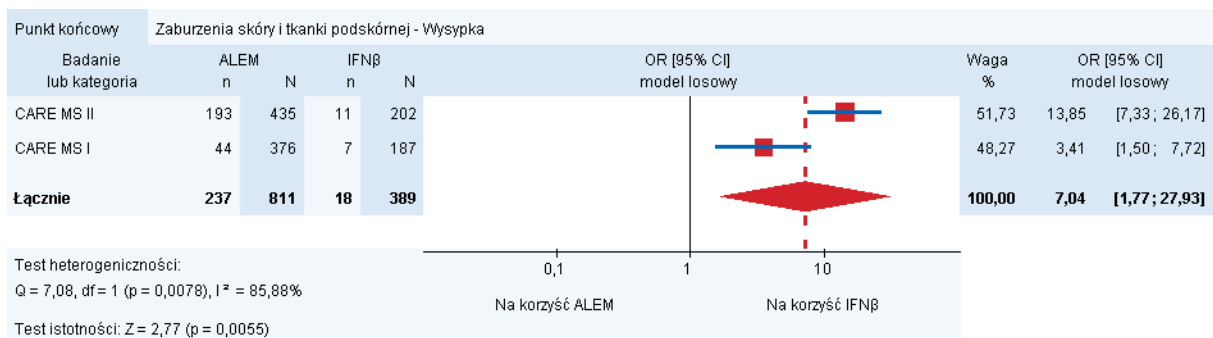
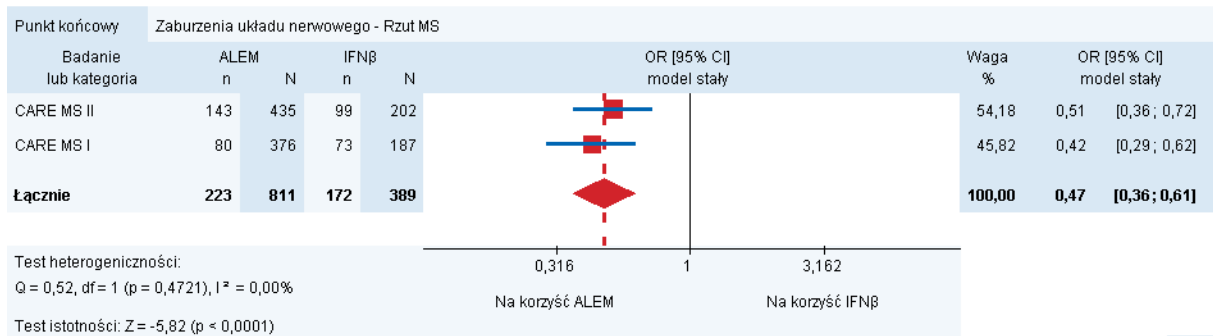


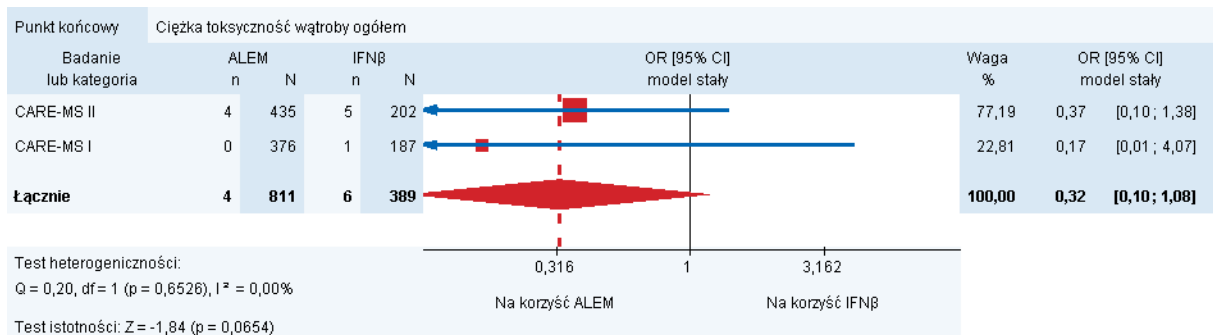
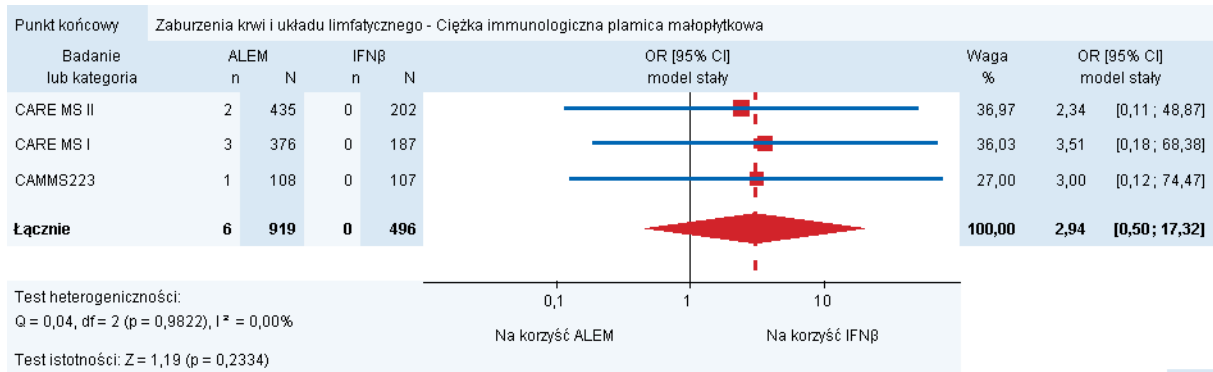
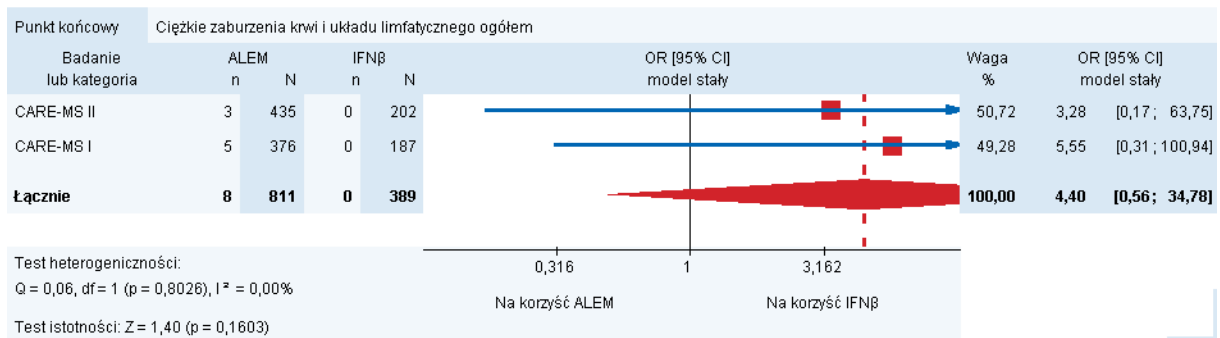
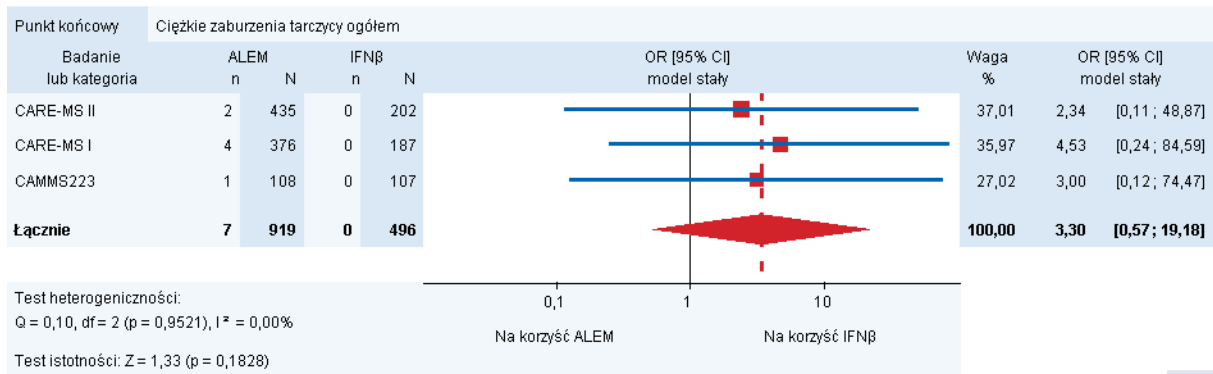












## ANEKS F. WYNIKI PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO

Tabela 78.  
ARR

Porównanie	Badanie	INT1 ARR [95% CI]	INT2 ARR [95% CI]	Rate ratio [95% CI]	TH
ALEM vs IFNβ1a sc	CAMMS223	0,11 [0,08; 0,16]	0,36 [0,29; 0,44]	0,31 [0,21; 0,45]	-
	CARE-MS I	0,18 [0,13; 0,23]	0,39 [0,29; 0,53]	0,46 [0,36; 0,59]	
	CARE-MS II	0,26 [0,21; 0,33]	0,52 [0,41; 0,66]	0,50 [0,41; 0,60]	
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>0,43 [0,34; 0,56]</b>	<b>p = 0,23 I<sup>2</sup> = 63%</b>
DMF vs PLC	DEFINE	0,17 [0,14; 0,21]	0,36 [0,30; 0,44]	0,47 [0,39; 0,58]	-
	CONFIRM	0,22 [0,18; 0,28]	0,4 [0,33; 0,49]	0,55 [0,45; 0,67]	
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>0,51 [0,44; 0,59]</b>	<b>p = 0,29 I<sup>2</sup> = 12%</b>
FNG vs IFNβ1b	GOLDEN	0,12 [bd]	0,39 [bd]	0,30 [0,17; 0,56]	-
FNG vs IFNβ1a im	TRANSFORMS	0,16 [0,12; 0,21]	0,33 [0,26; 0,42]	0,49 [0,37; 0,65]	-
FNG vs PLC	FREEDOMS	0,18 [0,15; 0,22]	0,40 [0,34; 0,47]	0,45 [0,37; 0,55]	-
	FREEDOMS II	0,21 [0,17; 0,25]	0,40 [0,34; 0,48]	0,52 [0,42; 0,65]	
	Japanese Phase II Study	0,50 [0,29; 0,87]	0,99 [0,67; 1,45]	0,48 [0,25; 0,92]	
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>0,48 [0,42; 0,55]</b>	<b>p=0,58 I<sup>2</sup> = 0%</b>
GA20 vs IFNβ1b	BEYOND	0,34 [bd]	0,36 [bd]	0,94 [0,82; 1,08]	-
GA20 vs IFNβ1a im	CombiRX	0,11 [bd]	0,16 [bd]	0,67 [0,49; 0,91]	-
	Calabrese 2012	0,5 (0,4) <sup>a</sup>	0,5 (0,6) <sup>a</sup>	1,00 [0,67; 1,50]	
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>0,80 [0,67; 1,50]</b>	<b>p = 0,12 I<sup>2</sup> = 56%</b>
	REGARD	0,29 [bd]	0,30 [bd]	0,97 [0,80; 1,17]	-
GA20 vs IFNβ1a sc	Calabrese 2012	0,5 (0,4) <sup>a</sup>	0,4 (0,6) <sup>a</sup>	1,25 [0,81; 1,92]	
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>1,02 [0,81; 1,92]</b>	<b>p = 0,28 I<sup>2</sup> = 13%</b>
	GATE	0,355 [0,24; 0,47°]	0,38 [0,22; 0,66]	0,93 [0,61; 1,43]	
GA20 vs PLC	Bornstein 1987	0,32 [bd]	1,35 [bd]	0,24 [0,14; 0,41]	
	CONFIRM	0,29 [0,23; 0,35]	0,40 [0,33; 0,49]	0,72 [0,61; 0,87]	-
	Copolymer 1 MS Study Group	0,59 [bd]	0,84 [bd]	0,70 [0,57; 0,86]	
	European/Canadian GA Study	0,81 [bd]	1,21 [bd]	0,67 [0,50; 0,90]	
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>0,62 [0,42; 0,92]</b>	<b>p = 0,002 I<sup>2</sup> = 90%</b>
GA40 vs PLC	GALA	0,331 [0,280; 0,392]	0,505 [0,418; 0,609]	0,66 [0,55; 0,78]	-



Porównanie	Badanie	INT1 ARR [95% CI]	INT2 ARR [95% CI]	Rate ratio [95% CI]	TH
IFNβ1b vs PLC	IFNβ MS Study	0,84 [0,72; 0,97]	1,27 [1,12; 1,43]	0,66 [0,54; 0,80]	-
	Etemadifar 2006	0,95 [bd]	1,08 [bd]	0,88 [0,61; 1,25]	-
IFNβ1a im vs IFNβ1b	INCOMIN	0,7 (0,9) <sup>a</sup>	0,5 (0,7) <sup>a</sup>	1,40 [1,07; 1,82]	-
	Stępień 2013	0,35 (0,44) <sup>a</sup>	0,43 (0,48) <sup>a</sup>	0,81 [0,45; 1,47]	-
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>1,05 [0,73; 1,51]</b>	<b>p = 0,06 I<sup>2</sup> = 63%</b>
	BRAVO	0,26 (0,02) <sup>b</sup>	0,34 (0,03) <sup>b</sup>	0,76 [0,64; 0,91]	-
IFNβ1a im vs PLC	MSCRG	0,67 [bd]	0,82 [bd]	0,82 [0,64; 1,05]	-
	Ocrelizumab Phase II	0,36 [0,22; 0,60]	0,64 [0,43; 0,94]	0,57 [0,25; 1,30]	-
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>0,77 [0,67; 0,89]</b>	<b>p = 0,70 I<sup>2</sup> = 0%</b>
	IFNβ1a sc vs IFNβ1b	Etemadifar 2006	1,1 [bd]	1,08 [bd]	1,02 [0,72; 1,43]
IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	Calabrese 2012	0,4 (0,6) <sup>a</sup>	0,5 (0,6) <sup>a</sup>	0,80 [0,52; 1,23]	-
	Etemadifar 2006	1,1 [bd]	0,95 [bd]	1,16 [0,81; 1,65]	-
	EVIDENCE	0,585 [bd]	0,69333 [bd]	0,84 [0,69; 1,03]	-
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>0,90 [0,74; 1,10]</b>	<b>p = 0,005 I<sup>2</sup> = 0%</b>
IFNβ1a sc vs PLC	PRISMS	0,865 [bd]	1,28 [bd]	0,68 [0,59; 0,78]	-
NAT vs PLC	AFFIRM	0,23 [0,19; 0,28]	0,73 [0,62; 0,87]	0,31 [0,27; 0,36]	-
	Saida 2017	0,53 [0,29; 0,99]	1,73 [1,22; 2,45]	0,30 [0,15; 0,58]	-
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>0,31 [0,27; 0,36]</b>	<b>p = 0,87 I<sup>2</sup> = 0%</b>
	PegIFNβ1a vs PLC	ADVANCE	0,256 [0,206; 0,318]	0,397 [0,328; 0,481]	0,64 [0,51; 0,81]
TFN vs IFNβ1a sc	TENERE	0,26 [0,15; 0,44]	0,22 [0,11; 0,42]	1,18 [0,72; 1,95]	-
TFN vs PLC	TEMPO	0,37 [0,31; 0,44]	0,54 [0,47; 0,62]	0,69 [0,59; 0,80]	-
	Teri in MS	0,55 (1,12) <sup>a</sup>	0,81 (1,22) <sup>a</sup>	0,68 [0,40; 1,16]	-
	TOWER	0,32 [0,27; 0,38]	0,50 [0,43; 0,58]	0,64 [0,53; 0,77]	-
	<b>Metaanaliza</b>	-	-	<b>0,67 [0,59; 0,75]</b>	<b>p = 0,85 I<sup>2</sup> = 0%</b>

a) ARR (±SD)

b) ARR (±SE)

c) Obliczenia własne

Tabela 79.  
Pacjenci wolni od rzutów

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
ALEM vs IFNβ1a sc	CAMMS223	3,13 [1,76; 5,57]	-
	CARE-MS I	2,43 [1,67; 3,55]	-
	CARE-MS II	2,18 [1,55; 3,07]	-

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
	<b>Metaanaliza</b>	<b>2,41 [1,91; 3,04]</b>	<b>p = 0,57 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>DMF vs PLC</b>	CONFIRM	1,71 [1,25; 2,33]	-
	DEFINE	2,30 [1,72; 3,08]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>2,0 [1,62; 2,47]</b>	<b>p = 0,17 I<sup>2</sup> = 47%</b>
<b>FNG vs IFNβ1b</b>	GOLDEN	2,58 [1,14; 5,81]	-
<b>FNG vs IFNβ1a im</b>	TRANSFORMS	2,08 [1,51; 2,88]	-
<b>FNG vs PLC</b>	FREEDOMS	2,82 [2,12; 3,74]	-
	FREEDOMS II	2,25 [1,65; 3,07]	-
	Japanese Phase II Study	2,03 [0,88; 4,68]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>2,51 [2,05; 3,08]</b>	<b>p = 0,51 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>GA20 vs IFNβ1b</b>	BEYOND	1,04 [0,83; 1,31]	-
<b>GA20 vs IFNβ1a im</b>	CombiRX	1,37 [0,90; 2,06]	-
<b>GA20 vs IFNβ1a sc</b>	REGARD	1,00 [0,75; 1,34]	-
<b>GA20 vs PLC</b>	GATE	1,16 [0,69; 1,95]	-
	Bornstein 1987	3,61 [1,06; 12,22]	-
	CONFIRM	1,48 [1,09; 2,01]	-
	Copolymer 1 MS Study Group	1,37 [0,80; 2,35]	-
	European/Canadian GA Study	1,29 [0,77; 2,14]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,41 [1,14; 1,74]</b>	<b>p = 0,55 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>GA40 vs PLC</b>	GALA	1,76 [1,38; 2,25]	-
<b>IFNβ1b vs PLC</b>	IFNβ MS Study	2,38 [1,25; 4,51]	-
<b>IFNβ1a im vs IFNβ1b</b>	Etemadifar 2006	0,33 [0,10; 1,03]	-
	INCOMIN	0,54 [0,30; 0,96]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,48 [0,29; 0,81]</b>	<b>p = 0,45 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>IFNβ1a im vs PLC</b>	BRAVO	1,40 [1,06; 1,84]	-
	MSCRG	1,39 [0,86; 2,23]	-
	Ocrelizumab Phase II	1,02 [0,42; 2,47]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,37 [1,09; 1,72]</b>	<b>p = 0,80 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>IFNβ1a sc vs IFNβ1b</b>	Etemadifar 2006	1,71 [0,62; 4,75]	-
<b>IFNβ1a sc vs IFNβ1a im</b>	Etemadifar 2006	5,23 [1,66; 16,51]	-
	EVIDENCE	1,46 [1,08; 1,99]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>2,44 [0,72; 8,30]</b>	<b>p = 0,04 I<sup>2</sup> = 77%</b>
<b>IFNβ1a sc vs PLC</b>	PRISMS	2,47 [1,50; 4,07]	-

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
NAT vs PLC	AFFIRM	2,93 [2,21; 3,87]	-
	Saida 2017	5,96 [2,39; 14,86]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>3,12 [2,39; 4,07]</b>	<b>p = 0,14</b> <b>I<sup>2</sup> = 53%</b>
PegIFNβ1a vs PLC	ADVANCE	1,90 [1,40; 2,57]	-
TFN vs IFNβ1a sc	TENERE	0,59 [0,30; 1,19]	-
TFN vs PLC	TEMPO	1,54 [1,15; 2,06]	-
	Teri in MS	2,05 [0,91; 4,59]	-
	TOWER	2,09 [1,52; 2,86]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,79 [1,46; 2,20]</b>	<b>p = 0,36</b> <b>I<sup>2</sup> = 3%</b>

Tabela 80.  
Rzuty wymagające podania sterydów

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
ALEM vs IFNβ1a sc	CARE-MS I	0,39 [0,26; 0,60]	-
	CARE-MS II	0,46 [0,32; 0,66]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,43 [0,33; 0,57]</b>	<b>p 0,57</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>
DMF vs PLC	CONFIRM	0,53 [0,38; 0,74]	-
	DEFINE	0,43 [0,32; 0,59]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,48 [0,38; 0,60]</b>	<b>p = 0,37</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>
FNG vs PLC	FREEDOMS	0,35 [0,27; 0,47]	-
GA20 vs PLC	European/Canadian GA Study	0,79 [0,46; 1,33]	-
GA20 vs IFNβ1b	BEYOND	0,90 [0,71; 1,15]	-
IFNβ1a sc vs PLC	PRISMS	0,50 [0,33; 0,76]	-
NAT vs PLC	AFFIRM	0,33 [0,24; 0,46]	-
TFN vs PLC	TOWER	0,54 [0,40; 0,72]	-
	TEMPO	0,62 [0,46; 0,84]	-
	Teri in MS	0,55 [0,21; 1,43]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,57 [0,47; 0,71]</b>	<b>p = 0,80</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>

Tabela 81.  
Rzuty wymagające hospitalizacji

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
ALEM vs IFNβ1a sc	CARE-MS I	0,79 [0,39; 1,62]	-
	CARE-MS II	0,60 [0,34; 1,05]	-

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,67 [0,43; 1,04]</b>	<b>p = 0,54 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>GA20 vs IFNβ1b</b>	BEYOND	0,97 [0,73; 1,30]	-
<b>GA40 vs PLC</b>	Copolymer 1 MS Study Group	0,67 [0,32; 1,39]	-
<b>IFNβ1a sc vs PLC</b>	PRISMS	0,65 [0,39; 1,07]	-
<b>IFNβ1b vs PLC</b>	IFNβ MS Study	0,56 [0,30; 1,03]	-
<b>TFN vs PLC</b>	TOWER	0,67 [0,46; 0,98]	-
	TEMPO	0,42 [0,27; 0,65]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,55 [0,41; 0,73]</b>	<b>p = 0,11 I<sup>2</sup> = 62%</b>

Tabela 82.  
CDP-3

Porównanie	Badanie	HR [95% CI]	TH
<b>ALEM vs IFNβ1a sc</b>	CAMMS223	0,42 [0,23; 0,77]	-
	CARE-MS I	0,78 [0,47; 1,28]	-
	CARE-MS II	0,72 [0,49; 1,04]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,66 [0,51; 0,87]</b>	<b>p = 0,25 I<sup>2</sup> = 28%</b>
<b>DMF vs PLC</b>	DEFINE	0,62 [0,44; 0,87]	-
	CONFIRM	0,79 [0,52; 1,19]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,68 [0,53; 0,89]</b>	<b>p = 0,38 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>FNG vs PLC</b>	FREEDOMS	0,7 [0,52; 0,96]	-
	FREEDOMS II	0,83 [0,61; 1,12]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,76 [0,61; 0,95]</b>	<b>p = 0,44 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>GA20 vs PLC</b>	CONFIRM	0,93 [0,63; 1,37]	-
<b>IFNβ1a im vs PLC</b>	BRAVO	0,74 [0,51; 1,09]	-
<b>IFNβ1a sc vs IFNβ1a im</b>	EVIDENCE	0,87 [0,58; 1,31]	-
<b>IFNβ1a sc vs PLC</b>	PRISMS	0,65 [0,45; 0,94]	-
<b>NAT vs PLC</b>	AFFIRM	0,58 [0,43; 0,77]	-
<b>PegIFNβ1a vs PLC</b>	ADVANCE	0,62 [0,4; 0,97]	-
<b>TFN vs IFNβ1a sc</b>	TENERE	0,98 [0,4; 2,42]	-
<b>TFN vs PLC</b>	TEMPO	0,7 [0,51; 0,97]	-
	TOWER	0,68 [0,47; 1,0]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,69 [0,54; 0,88]</b>	<b>p = 0,91 I<sup>2</sup> = 0%</b>

Tabela 83.  
CDP-6

Porównanie	Badanie	HR [95% CI]	TH
ALEM vs IFNβ1a sc	CAMMS223	0,25 [0,11; 0,57]	-
	CARE-MS I	0,7 [0,4; 1,23]	
	CARE-MS II	0,58 [0,38; 0,87]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,55 [0,40; 0,74]</b>	<b>p = 0,12 I<sup>2</sup> = 53%</b>
DMF vs PLC	CONFIRM	0,62 [0,37; 1,03]	-
	FREEDOMS	0,63 [0,44; 0,9]	-
FNG vs PLC	FREEDOMS II	0,72 [0,48; 1,07]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,67 [0,51; 0,87]</b>	<b>p = 0,63 I<sup>2</sup> = 0%</b>
	GA20 vs PLC	CONFIRM	0,87 [0,55; 1,38]
IFNβ1a im vs PLC	BRAVO	0,73 [0,47; 1,14]	-
	MSCRG	0,62 [0,37; 1,03]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,68 [0,49; 0,95]</b>	<b>p = 0,64 I<sup>2</sup> = 0%</b>
IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	EVIDENCE	0,7 [0,39; 1,25]	-
IFNβ1a sc vs PLC	PRISMS	0,73 [0,47; 1,14]	-
NAT vs PLC	AFFIRM	0,46 [0,33; 0,64]	-
PegIFNβ1a vs PLC	ADVANCE	0,46 [0,26; 0,81]	-
TFN vs IFNβ1a sc	TENERE	1,17 [0,31; 4,39]	-
TFN vs PLC	TEMPO	0,75 [0,51; 1,11]	-
	TOWER	0,84 [0,53; 1,33]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,79 [0,58; 1,06]</b>	<b>p = 0,71 I<sup>2</sup> = 0%</b>

Tabela 84.  
Utrata z badania

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
ALEM vs IFNβ1a sc	CAMMS223	0,33 [0,18; 0,61]	-
	CARE-MS I	0,41 [0,21; 0,77]	
	CARE-MS II	0,15 [0,09; 0,26]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,27 [0,14; 0,50]</b>	<b>p = 0,04 I<sup>2</sup> = 69%</b>
DMF vs PLC	CONFIRM	0,90 [0,63; 1,27]	-
	DEFINE	1,04 [0,75; 1,44]	-
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,97 [0,77; 1,23]</b>	<b>p = 0,55 I<sup>2</sup> = 0%</b>
FNG vs IFNβ1b	GOLDEN	0,13 [0,05; 0,32]	-
FNG vs IFNβ1a im	TRANSFORMS	0,65 [0,41; 1,04]	-

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
FNG vs PLC	FREEDOMS	0,59 [0,41; 0,85]	
	FREEDOMS II	0,81 [0,58; 1,13]	-
	Japanese Phase II Study	1,59 [0,53; 4,81]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,73 [0,57; 0,92]</b>	<b>p = 0,16 I<sup>2</sup> = 45%</b>
GA20 vs IFNβ1b	BEYOND	1,37 [1,00; 1,89]	-
GA20 vs IFNβ1a im	Calabrese 2012	0,86 [0,29; 2,55]	-
	CombiRX	0,56 [0,35; 0,89]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,60 [0,39; 0,91]</b>	<b>p = 0,48 I<sup>2</sup> = 0%</b>
GA20 vs IFNβ1a sc	Calabrese 2012	0,75 [0,26; 2,17]	-
	REGARD	0,25 [0,09; 0,66]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,39 [0,19; 0,79]</b>	<b>p = 0,13 I<sup>2</sup> = 56%</b>
GA20 vs PLC	CONFIRM	0,76 [0,53; 1,09]	
	Bornstein 1987	0,17 [0,01; 3,71]	
	Copolymer 1 MS Study Group	1,15 [0,57; 2,33]	-
	European/Canadian GA Study	1,01 [0,34; 2,97]	
	GATE	2,39 [0,73; 7,82]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,90 [0,68; 1,20]</b>	<b>p = 0,28 I<sup>2</sup> = 21%</b>
GA40 vs PLC	GALA	1,36 [0,88; 2,08]	-
IFNβ1b vs PLC	IFNβ MS Study	1,04 [0,55; 1,97]	-
IFNβ1a im vs IFNβ1b	INCOMIN	2,14 [0,38; 11,96]	
	Stępień 2013	1,18 [0,45; 3,08]	-
	Etemadifar 2006	1,00 [0,02; 52,04]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,35 [0,60; 3,05]</b>	<b>p = 0,83 I<sup>2</sup> = 0%</b>
IFNβ1a im vs PLC	BRAVO	0,72 [0,51; 1,02]	-
	Ocrelizumab Phase II	9,52 [0,50; 181,33]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,71 [0,15; 18,99]</b>	<b>p = 0,09 I<sup>2</sup> = 66%</b>
IFNβ1a sc vs IFNβ1b	Etemadifar 2006	1,00 [0,02; 52,04]	-
IFNβ1a sc vs IFNβ1a im	Etemadifar 2006	1,00 [0,02; 52,04]	
	Calabrese 2012	1,15 [0,41; 3,24]	-
	EVIDENCE	1,00 [0,47; 2,12]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,05 [0,57; 1,91]</b>	<b>p = 0,98 I<sup>2</sup> = 0%</b>
IFNβ1a sc vs PLC	PRISMS	0,49 [0,17; 1,48]	-
NAT vs PLC	AFFIRM	0,83 [0,52; 1,32]	-

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
	Saida 2017	0,23 [0,03; 2,17]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,77 [0,49; 1,21]</b>	<b>p = 0,28 I<sup>2</sup> = 16%</b>
<b>PegIFNβ1a sc vs PLC</b>	ADVANCE	1,75 [1,18; 2,60]	-
<b>TFN vs IFNβ1a sc</b>	TENERE	0,42 [0,21; 0,85]	-
	TEMPO	1,05 [0,73; 1,51]	
	Teri in MS	3,80 [1,15; 12,58]	-
<b>TFN vs PLC</b>	TOWER	1,05 [0,77; 1,44]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,11 [0,89; 1,40]</b>	<b>p = 0,12 I<sup>2</sup> = 53%</b>

Tabela 85.  
Utrata z badania z powodu AE

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
	CAMMS223	0,14 [0,03; 0,62]	
	CARE-MS I	0,10 [0,01; 0,85]	-
	CARE-MS II	0,17 [0,03; 0,86]	
<b>ALEM vs IFNβ1a sc</b>	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,14 [0,05; 0,37]</b>	<b>p = 0,92 I<sup>2</sup> = 0%</b>
	CONFIRM	1,97 [0,94; 4,15]	-
	DEFINE	1,90 [1,11; 3,26]	
<b>DMF vs PLC</b>	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,93 [1,24; 2,98]</b>	<b>p = 0,94 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>FNG vs IFNβ1b</b>	GOLDEN	1,46 [0,15; 14,36]	-
<b>FNG vs IFNβ1a im</b>	TRANSFORMS	1,01 [0,40; 2,57]	-
	FREEDOMS	0,70 [0,34; 1,45]	
	FREEDOMS II	1,39 [0,72; 2,69]	-
<b>FNG vs PLC</b>	Japanese Phase II Study	2,12 [0,50; 8,92]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,10 [0,70; 1,74]</b>	<b>p = 0,25 I<sup>2</sup> = 27</b>
<b>GA20 vs IFNβ1b</b>	BEYOND	1,24 [0,51; 3,01]	-
<b>GA20 vs IFNβ1a im</b>	CombiRX	1,46 [0,41; 5,23]	-
<b>GA20 vs IFNβ1a sc</b>	REGARD	0,83 [0,44; 1,55]	-
	GATE	0,52 [0,11; 2,47]	
	CONFIRM	0,91 [0,38; 2,18]	-
<b>GA20 vs PLC</b>	European/Canadian GA Study	1,53 [0,25; 9,30]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>0,90 [0,45; 1,83]</b>	<b>p = 0,67 I<sup>2</sup> = 0%</b>
<b>GA40 vs PLC</b>	GALA	2,41 [0,99; 5,84]	-

Porównanie	Badanie	OR [95% CI]	TH
IFNβ1b vs IFNβ1a <i>im</i>	Etemadifar 2006	1,00 [0,02; 52,04]	-
IFNβ1b vs PLC	IFNβ MS Study	10,70 [1,35; 84,93]	-
IFNβ1a <i>im</i> vs IFNβ1b	INCOMIN	0,20 [0,02; 1,75]	-
IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	MSCRG	3,27 [0,67; 16,00]	-
	BRAVO	1,40 [0,76; 2,57]	
	Ocrelizumab Phase II	0,98 [0,02; 50,38]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,57 [0,90; 2,74]</b>	
IFNβ1a <i>sc</i> vs IFNβ1b	Etemadifar 2006	1,00 [0,02; 52,04]	-
IFNβ1a <i>sc</i> vs IFNβ1a <i>im</i>	Etemadifar 2006	1,00 [0,02; 52,04]	-
IFNβ1a <i>sc</i> vs PLC	PRISMS	2,04 [0,18; 22,74]	-
NAT vs PLC	AFFIRM	1,26 [0,48; 3,29]	-
	Saida 2017	0,33 [0,01; 8,22]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,11 [0,46; 2,72]</b>	
PegIFNβ1a vs PLC	ADVANCE	4,87 [1,84; 12,86]	-
TFN vs IFNβ1a <i>sc</i>	TENERE	0,45 [0,21; 0,97]	-
TFN vs PLC	TEMPO	1,37 [0,82; 2,27]	-
	TERI in MS	2,33 [0,66; 8,20]	
	TOWER	2,58 [1,59; 4,20]	
	<b>Metaanaliza</b>	<b>1,95 [1,39; 2,72]</b>	



## ANEKS G. DANE WYJŚCIOWE ORAZ SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO METODĄ MTC

### G.1. ARR

Tabela 86.  
Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla ARR

Badanie	Ramię	OI [lata]	N	ARR	Całkowita liczba zdarzeń
CAMMS223	ALEM	3	112	0,11	34
	IFNβ1a sc	3	111	0,36	89
CARE-MS I	ALEM	2	376	0,18	119
	IFNβ1a sc	2	187	0,39	122
CARE-MS II	ALEM	2	426	0,26	236
	IFNβ1a sc	2	202	0,52	201
FREEDOMS	FNG	2	425	0,18	NR
	PLC	2	418	0,4	NR
FREEDOMS II	FNG	2	358	0,21	131
	PLC	2	355	0,4	246
TRANSFORMS	FNG	1	429	0,16	NR
	IFNβ1a im	1	431	0,33	NR
Japanese Phase II Study	FNG	0,5	57	0,5	NR
	PLC	0,5	57	0,99	NR
AFFIRM	NAT	2,2	627	0,23	NR
	PLC	2,2	315	0,73	NR
BRAVO	IFNβ1a im	2	447	0,26	NR
	PLC	2	450	0,34	NR
MSCRG	IFNβ1a im	2	85	0,67	114
	PLC	2	87	0,82	143
Ocrelizumab Phase II	IFNβ1a im	0,46	54	0,364	NR
	PLC	0,46	54	0,636	NR
██████████	██████████	██	██	██	██
	██████████	██	██	██████	██
██████████	██████████	█	██	██████	██
	██████████	█	██	██████	██
REGARD	GA20	1,84	378	0,29	NR

Badanie	Ramię	OI [lata]	N	ARR	Całkowita liczba zdarzeń
CombiRX	IFNβ1a sc	1,84	386	0,3	NR
	GA20	3	259	0,11	70
	IFNβ1a im	3	250	0,16	97
Copolymer 1 MS Study Group	GA20	2	125	0,59	161
	PLC	2	126	0,84	210
European/Canadian GA Study	GA20	0,75	119	0,81	NR
	PLC	0,75	120	1,21	NR
CONFIRM	DMF	2	359	0,22	NR
	GA20	2	350	0,29	NR
	PLC	2	363	0,4	NR
GATE	GA20	0,75	710	0,355254 <sup>a</sup>	NR
	PLC	0,75	84	0,38	NR
Calabrese 2012	IFNβ1a sc	2	46	0,4	NR
	IFNβ1a im	2	47	0,5	NR
	GA20	2	48	0,5	NR
Saida 2017	NAT	0,46	47	0,53	NR
	PLC	0,46	47	1,73	NR
Bornstein 1987	GA20	2	25	0,32	16
	PLC	2	23	1,35	62
IFNβ MS Study	IFNβ1b	2	115	0,84	173
	PLC	2	112	1,27	266
ADVANCE	PegIFNβ1a	0,9	512	0,256	NR
	PLC	0,9	500	0,397	NR
DEFINE	DMF	2	410	0,17	NR
	PLC	2	408	0,36	NR
TENERE	TFN	1,2	111	0,26	NR
	IFNβ1a sc	1,2	104	0,22	NR
TOWER	TFN	1,6	370	0,32	NR
	PLC	1,6	388	0,5	NR
TEMSO	TFN	2	358	0,37	NR
	PLC	2	363	0,54	NR
Teri in MS	TFN	0,7	57	0,55	NR
	PLC	0,7	61	0,81	NR
BEYOND	GA20	2	448	0,34	NR
	IFNβ1b	2	897	0,36	NR
GALA	GA40	1	943	0,331	NR

Badanie	Ramię	OI [lata]	N	ARR	Całkowita liczba zdarzeń
GOLDEN	PLC	1	461	0,505	NR
	FNG	1,5	104	0,12	20
	IFNβ1b	1,5	47	0,39	22
INCOMIN	IFNβ1b	2	96	0,5	NR
	IFNβ1a <i>im</i>	2	92	0,7	NR
Stepień 2013	IFNβ1a <i>im</i>	3	20	0,35	NR
	IFNβ1b	3	18	0,43	NR
Etemadifar 2006	IFNβ1a <i>sc</i>	2	30	1,1 <sup>a</sup>	66
	IFNβ1a <i>im</i>	2	30	0,95 <sup>a</sup>	57
	IFNβ1b	2	30	1,08 <sup>a</sup>	65

a) Obliczenia własne

Tabela 87.  
Wyniki MTC w zakresie ARR

Porównanie	Rate ratio [95% CI]
<b>ALEM vs DMT</b>	
ALEM vs FNG	0,69 [0,56; 0,85]
ALEM vs NAT	0,99 [0,79; 1,23]
ALEM vs TFN	0,46 [0,38; 0,56]
ALEM vs DMF	0,62 [0,50; 0,76]
ALEM vs GA20	0,47 [0,39; 0,56]
ALEM vs GA40	0,47 [0,37; 0,60]
ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	0,46 [0,40; 0,52]
ALEM vs IFNβ1a <i>im</i>	0,39 [0,32; 0,46]
ALEM vs IFNβ1b	0,44 [0,37; 0,54]
ALEM vs PegIFNβ1a	0,48 [0,36; 0,64]
<b>DMT vs PLC</b>	
ALEM vs PLC	0,31 [0,26; 0,37]
FNG vs PLC	0,45 [0,40; 0,51]
NAT vs PLC	0,31 [0,27; 0,36]
TFN vs PLC	0,67 [0,60; 0,75]
DMF vs PLC	0,50 [0,44; 0,57]
GA20 vs PLC	0,66 [0,61; 0,72]
GA40 vs PLC	0,65 [0,55; 0,77]
IFNβ1a <i>sc</i> vs PLC	0,68 [0,61; 0,75]
IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	0,80 [0,73; 0,88]
IFNβ1b vs PLC	0,70 [0,63; 0,78]

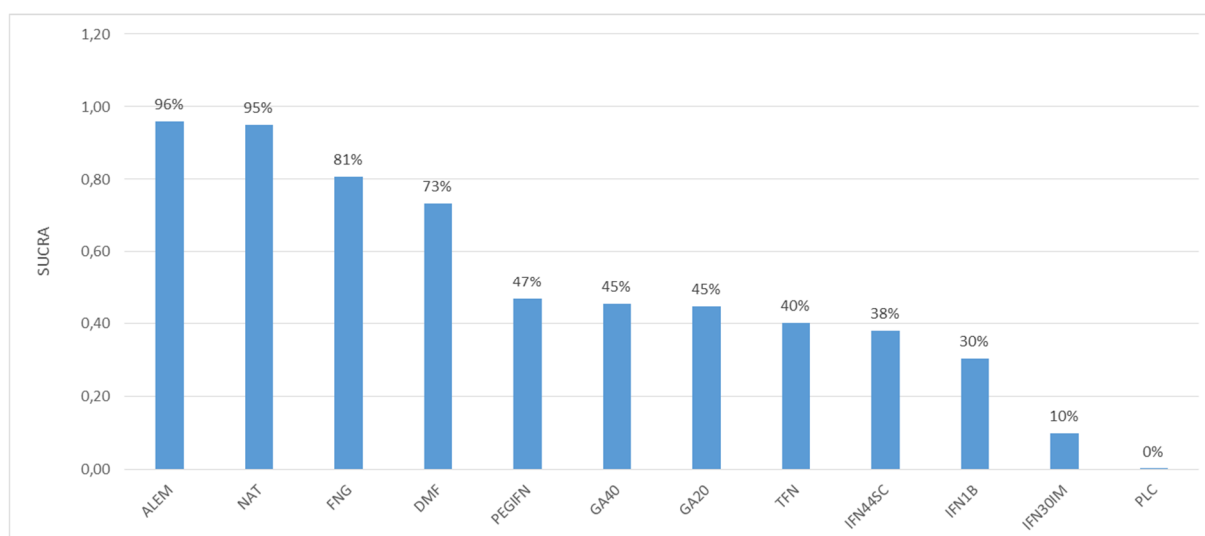
Porównanie	Rate ratio [95% CI]
PegIFNβ1a vs PLC	0,64 [0,51; 0,81]

Model FIXED; DIC = 611,3

Rysunek 9.



**Wykres 48.**  
Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie ARR



## G.2. Pacjenci wolni od rzutu MS

**Tabela 88.**  
Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla odsetka pacjentów wolnych od rzutu

Badanie	Ramię	OI	N	n	%
CAMMS223	ALEM	3	112	86	77
	IFNβ1a sc	3	111	57	51,6
CARE-MS I	ALEM	2	376	292	77,6
	IFNβ1a sc	2	187	110	58,7
CARE-MS II	ALEM	2	426	279	65,4
	IFNβ1a sc	2	202	94	46,7
FREEDOMS	FNG	2	425	299	70,4
	PLC	2	418	191	45,6
FREEDOMS II	FNG	2	358	256	71,5
	PLC	2	355	187	52,7
TRANSFORMS	FNG	1	429	354	82,6
	IFNβ1a im	1	431	299	69,3
Japanese Phase II Study	FNG	0,5	57	45	78,9
	PLC	0,5	57	37	64,9
AFFIRM	NAT	2,2	627	420	67
	PLC	2,2	315	129	41
BRAVO	IFNβ1a im	2	447	308	68,9
	PLC	2	450	276	61,3

Badanie	Ramię	OI	N	n	%
Ocrelizumab Phase II	IFNβ1a <i>im</i>	0,46	54	42	78
	PLC	0,46	54	41	76
Etemadifar 2006	IFNβ1a <i>sc</i>	2	30	17	56,7
	IFNβ1a <i>im</i>	2	30	6	20
	IFNβ1b	2	30	13	43,3
REGARD	GA20	1,84	378	234	62
	IFNβ1a <i>sc</i>	1,84	386	239	62
CombiRX	GA20	3	259	206	79,5
	IFNβ1a <i>im</i>	3	250	185	74
Copolymer 1 MS Study Group	GA20	2	125	42	33,6
	PLC	2	126	34	27
European/Canadian GA Study	GA20	0,75	119	66	55,5
	PLC	0,75	120	59	49,2
CONFIRM	DMF	2	359	255	71
	GA20	2	350	238	68
	PLC	2	363	214	59
Saida 2017	NAT	0,46	47	37	79
	PLC	0,46	47	18	38
Bornstein 1987	GA20	2	25	14	56
	PLC	2	23	6	26
IFNβ MS Study	IFNβ1b	2	115	36	31
	PLC	2	112	18	16
TEMSO	TFN	2	358	202	56,5
	PLC	2	363	166	45,6

Badanie	Ramię	OI	N	n	%
Teri in MS	TFN	0,7	57	44	77
	PLC	0,7	61	38	62
BEYOND	GA20	2	448	264	59
	IFNβ1b	2	897	520	58
GALA	GA40	1	943	726	77
	PLC	1	461	302	65,5
GOLDEN	FNG	1,5	104	88	85
	IFNβ1b	1,5	47	32	68
INCOMIN	IFNβ1b	2	96	49	51
	IFNβ1a <i>im</i>	2	92	33	36
GATE	GA20	0,75	710	544	77
	PLC	0,75	84	62	74

Tabela 89.  
Wyniki MTC w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS

Porównanie	OR [95% CI]
<b>ALEM vs DMT</b>	
ALEM vs FNG	1,83 [1,29; 2,59]
ALEM vs NAT	1,53 [1,01; 2,30]
ALEM vs TFN	2,76 [1,92; 3,96]
ALEM vs DMF	2,35 [1,63; 3,39]
ALEM vs GA20	2,85 [2,09; 3,89]
ALEM vs GA40	2,71 [1,82; 4,03]
ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	2,42 [1,92; 3,05]
ALEM vs IFNβ1a <i>im</i>	3,79 [2,77; 5,18]
ALEM vs IFNβ1b	2,79 [1,96; 3,97]
ALEM vs PegIFNβ1a	2,51 [1,62; 3,87]
<b>DMT vs PLC</b>	
ALEM vs PLC	4,78 [3,49; 6,54]
FNG vs PLC	2,61 [2,19; 3,12]
NAT vs PLC	3,13 [2,40; 4,10]
TFN vs PLC	1,73 [1,42; 2,11]
DMF vs PLC	2,03 [1,66; 2,49]
GA20 vs PLC	1,68 [1,43; 1,97]
GA40 vs PLC	1,76 [1,38; 2,25]
IFNβ1a <i>sc</i> vs PLC	1,98 [1,60; 2,44]
IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	1,26 [1,07; 1,48]

Porównanie	OR [95% CI]
IFNβ1b vs PLC	1,71 [1,36; 2,15]
PegIFNβ1a vs PLC	1,90 [1,41; 2,58]

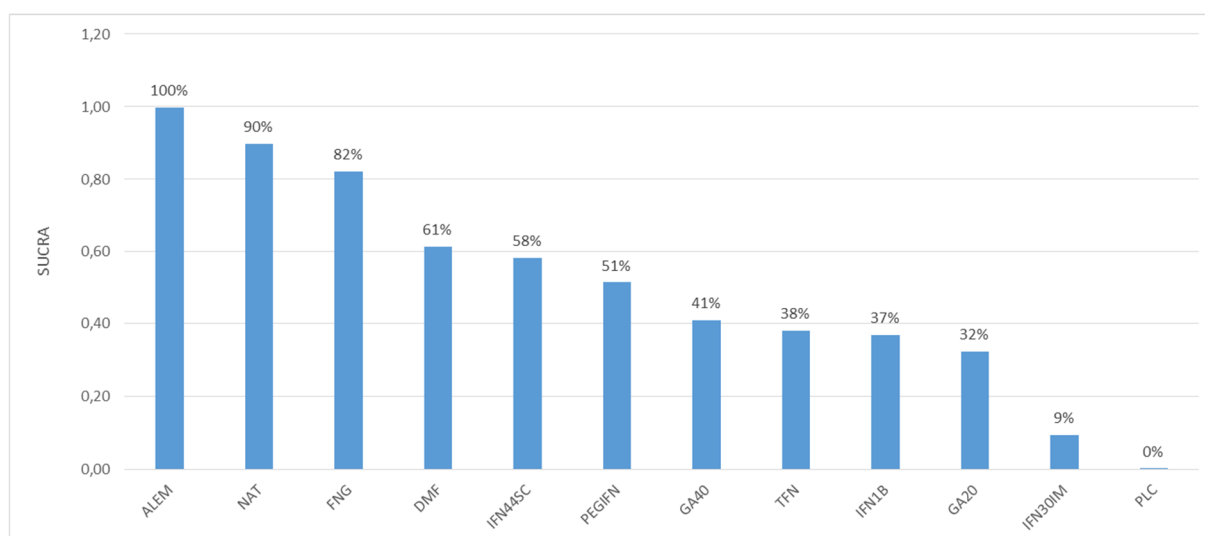
Model FIXED; DIC = 487,8

Rysunek 10.





**Wykres 49.**  
**Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS**



### G.3. Pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów

**Tabela 90.**  
**Dane wyjściowe do porównania pośredniego dla odsetka pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów**

Badanie	Ramię	OI	N	n	%
CARE-MS I	ALEM	2	376	53	14,1
	IFNβ1a sc	2	187	55	29,4
CARE-MS II	ALEM	2	435	111	26,1
	IFNβ1a sc	2	202	86	42,6
FREEDOMS	FNG	2	425	126	29,6
	PLC	2	418	227	54,3
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
European/Canadian GA Study	GA20	0,75	119	40	33,6
	PLC	0,75	120	47	39,2
[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]
TEMPO	TFN	2	358	120	33,5

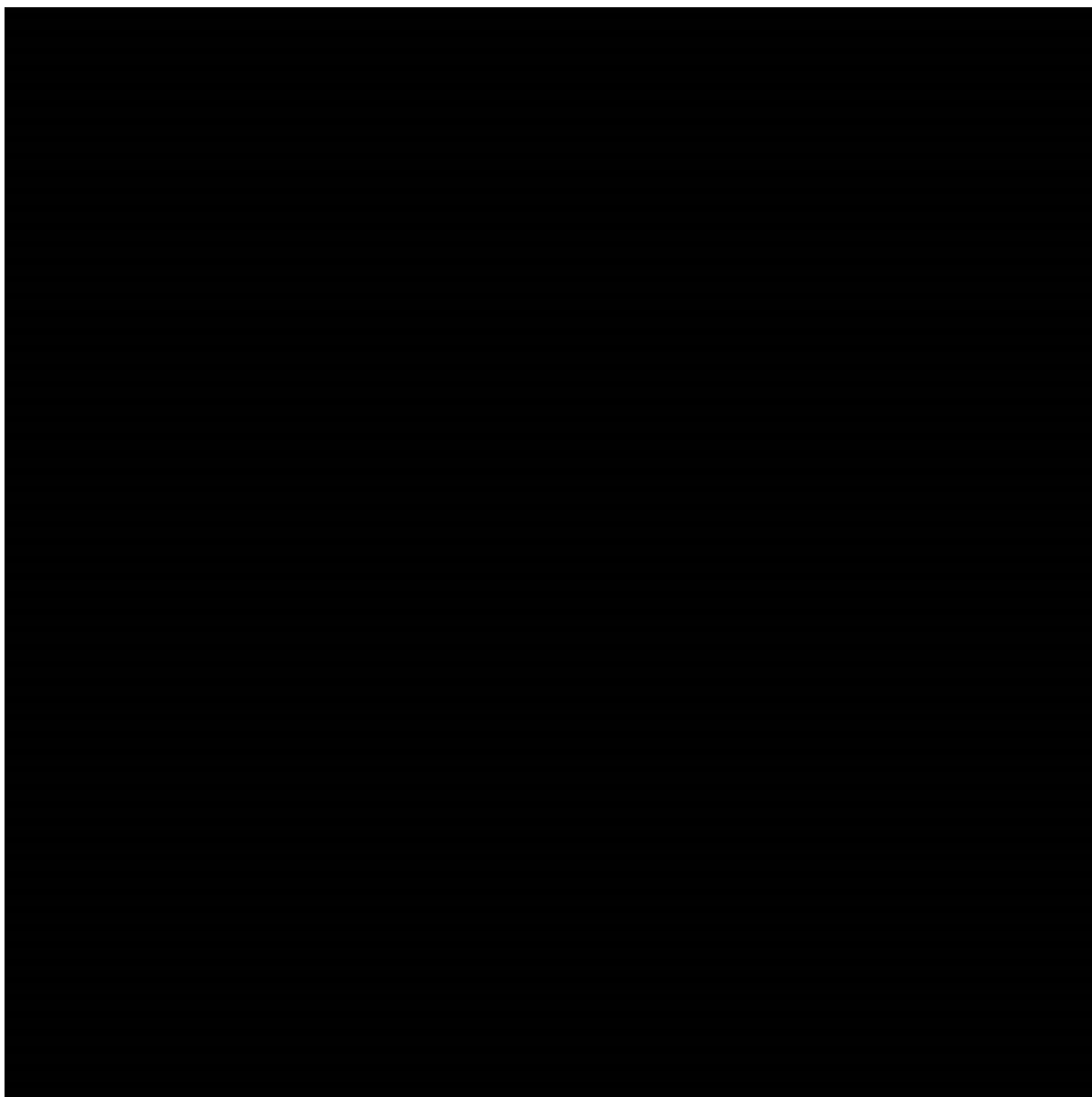
Badanie	Ramię	OI	N	n	%
Teri in MS	PLC	2	363	163	44,9
	TFN	0,7	57	8	14
	PLC	0,7	61	14	23
BEYOND	GA20	2	448	144	32
	IFNβ1b	2	897	309	34

Tabela 91.  
Wyniki MTC w zakresie odsetka pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów

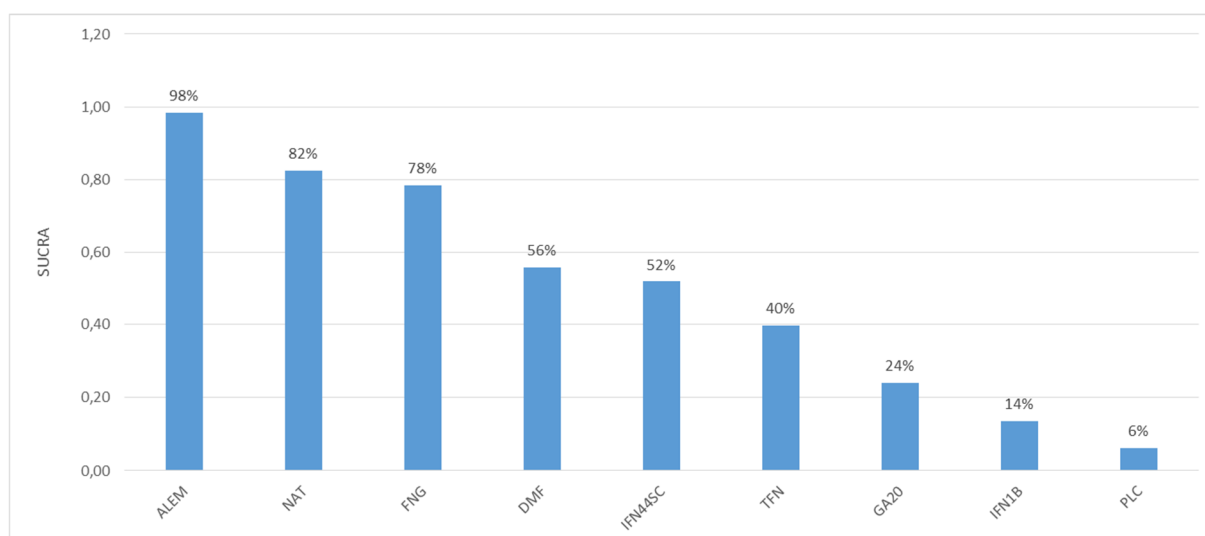
Porównanie	OR [95% CI]
<b>ALEM vs DMT</b>	
ALEM vs FNG	0,61 [0,34; 1,08]
ALEM vs NAT	0,65 [0,36; 1,18]
ALEM vs TFN	0,38 [0,22; 0,64]
ALEM vs DMF	0,45 [0,26; 0,78]
ALEM vs GA20	0,28 [0,14; 0,57]
ALEM vs IFNβ1a sc	0,43 [0,33; 0,57]
ALEM vs IFNβ1b	0,25 [0,12; 0,53]
<b>DMT vs PLC</b>	
ALEM vs PLC	0,22 [0,13; 0,35]
FNG vs PLC	0,35 [0,27; 0,47]
NAT vs PLC	0,33 [0,24; 0,46]
TFN vs PLC	0,57 [0,47; 0,70]
DMF vs PLC	0,48 [0,38; 0,60]
GA20 vs PLC	0,78 [0,46; 1,31]
IFNβ1a sc vs PLC	0,50 [0,33; 0,75]
IFNβ1b vs PLC	0,86 [0,48; 1,53]

Model FIXED; DIC = 182,8

**Rysunek 11.**



**Wykres 50.**  
**Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie odsetka pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów**



#### G.4. Pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji

**Tabela 92.**  
**Dane wyjściowe do porównania pośredniego dla odsetka pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji**

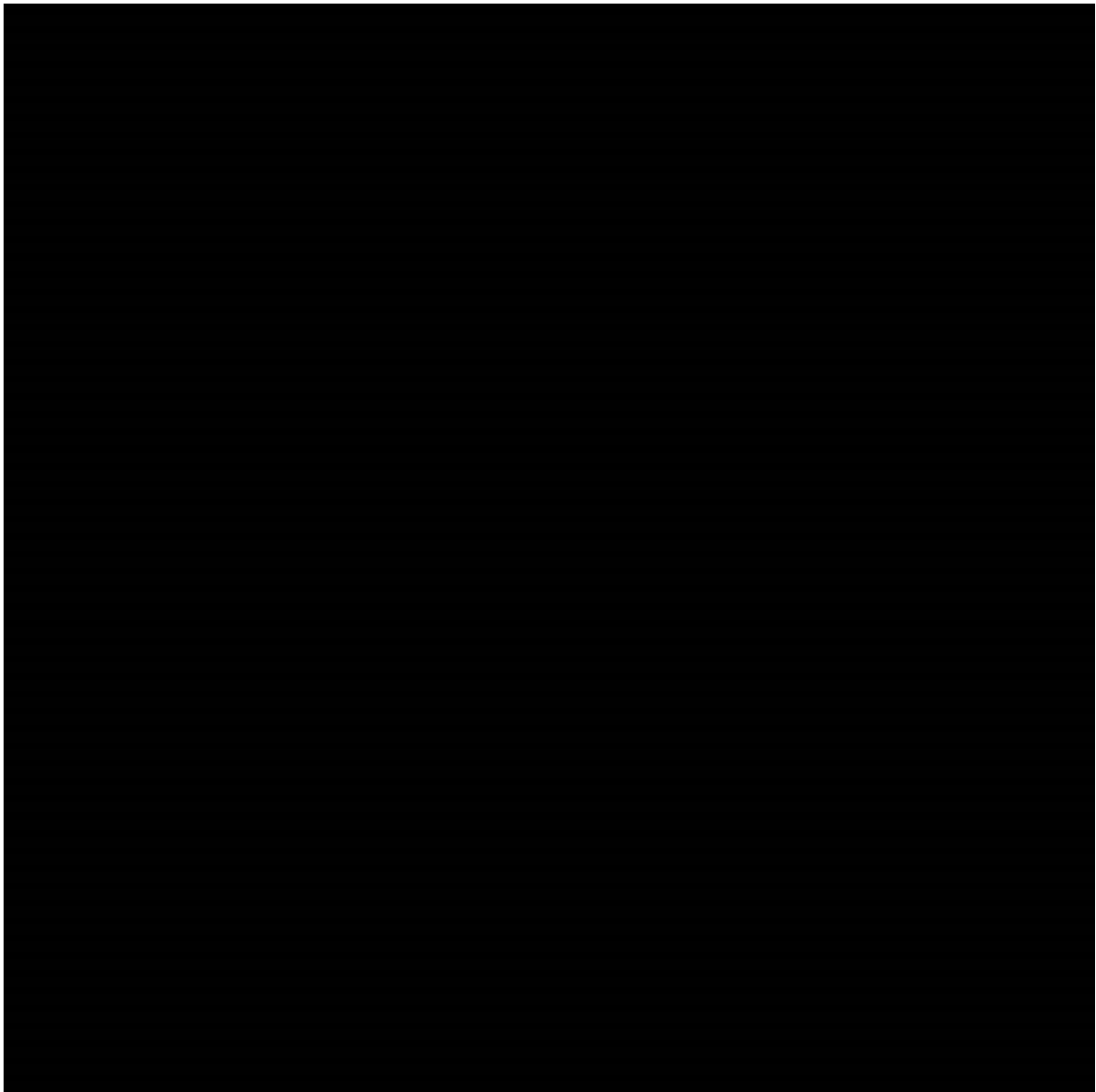
Badanie	Ramię	OI	N	n	%
CARE-MS I	ALEM	2	376	21	5,6
	IFNβ1a sc	2	187	13	7
CARE-MS II	ALEM	2	435	31	7,3
	IFNβ1a sc	2	202	23	11,4
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
IFNβ MS Study	IFNβ1b	3	124	21	16,9
	PLC	3	123	33	26,8
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
TEM SO	TFN	2	358	33	9,2
	PLC	2	363	71	19,6
BEYOND	GA20	2	448	87	19
	IFNβ1b	2	897	178	20

**Tabela 93.**  
**Wyniki MTC w zakresie odsetka pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji**

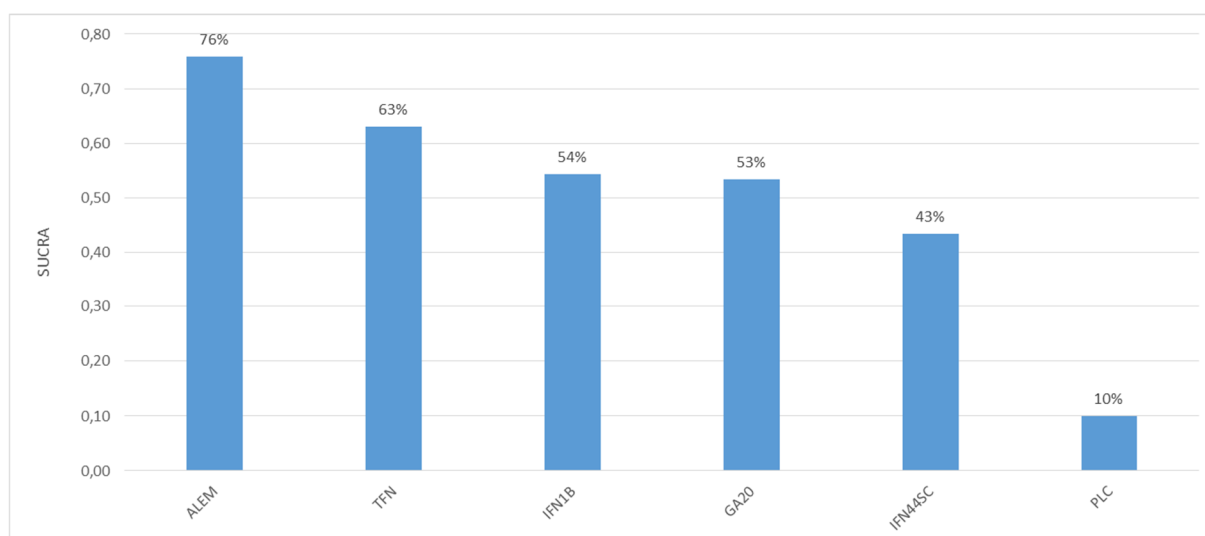
Porównanie	OR [95% CI]
<b>ALEM vs DMT</b>	
ALEM vs TFN	0,81 [0,14; 5,22]
ALEM vs GA20	0,73 [0,11; 4,99]
ALEM vs IFN $\beta$ 1a sc	0,67 [0,27; 1,78]
ALEM vs IFN $\beta$ 1b	0,74 [0,11; 5,16]
<b>DMT vs PLC</b>	
ALEM vs PLC	0,44 [0,09; 2,18]
TFN vs PLC	0,54 [0,22; 1,31]
GA20 vs PLC	0,60 [0,21; 1,82]
IFN $\beta$ 1a sc vs PLC	0,66 [0,18; 2,33]
IFN $\beta$ 1b vs PLC	0,59 [0,20; 1,71]

Model RANDOM; DIC = 114,5

**Rysunek 12.**



**Wykres 51.**  
**Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie odsetka pacjentów z rzutem wymagającym hospitalizacji**



## G.5. CDP-3

**Tabela 94.**  
**Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla CDP-3**

Badanie	Ramię 1	N1	Ramię 2	N2	OI	HR	CI-	CI+
<b>CAMMS223</b>	ALEM	112	IFNβ1a sc	111	3	0,42	0,23	0,77
<b>FREEDOMS</b>	FNG	425	PLC	418	2	0,7	0,52	0,96
<b>FREEDOMS II</b>	FNG	358	PLC	355	2	0,83	0,61	1,12
<b>AFFIRM</b>	NAT	627	PLC	315	2	0,58	0,43	0,77
<b>BRAVO</b>	IFNβ1a im	447	PLC	450	2	0,74	0,51	1,09
<b>CONFIRM</b>	DMF	359	PLC	363	2	0,79	0,52	1,19
	GA20	350	PLC	363	2	0,93	0,63	1,37
<b>ADVANCE</b>	PegIFNβ1a	512	PLC	500	0,9	0,62	0,4	0,97
<b>TEMZO</b>	TFN	358	PLC	363	2	0,7	0,51	0,97

**Tabela 95.**  
**Wyniki MTC w zakresie CDP-3**

Porównanie	HR [95% CI]
<b>ALEM vs DMT</b>	
ALEM vs FNG	0,57 [0,36; 0,89]
ALEM vs NAT	0,75 [0,46; 1,22]
ALEM vs TFN	0,63 [0,40; 0,99]
ALEM vs DMF	0,63 [0,39; 1,02]
ALEM vs GA20	0,49 [0,29; 0,85]
ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	0,66 [0,51; 0,87]
ALEM vs IFNβ1a <i>im</i>	0,58 [0,38; 0,88]
ALEM vs PegIFNβ1a	0,70 [0,39; 1,27]
<b>DMT vs PLC</b>	
ALEM vs PLC	0,43 [0,29; 0,64]
FNG vs PLC	0,76 [0,61; 0,95]
NAT vs PLC	0,58 [0,43; 0,78]
TFN vs PLC	0,69 [0,54; 0,87]
DMF vs PLC	0,68 [0,53; 0,89]
GA20 vs PLC	0,88 [0,61; 1,28]
IFNβ1a <i>sc</i> vs PLC	0,65 [0,49; 0,88]
IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	0,74 [0,55; 1,02]
PegIFNβ1a vs PLC	0,62 [0,40; 0,97]

Model FIXED; DIC = 0,8

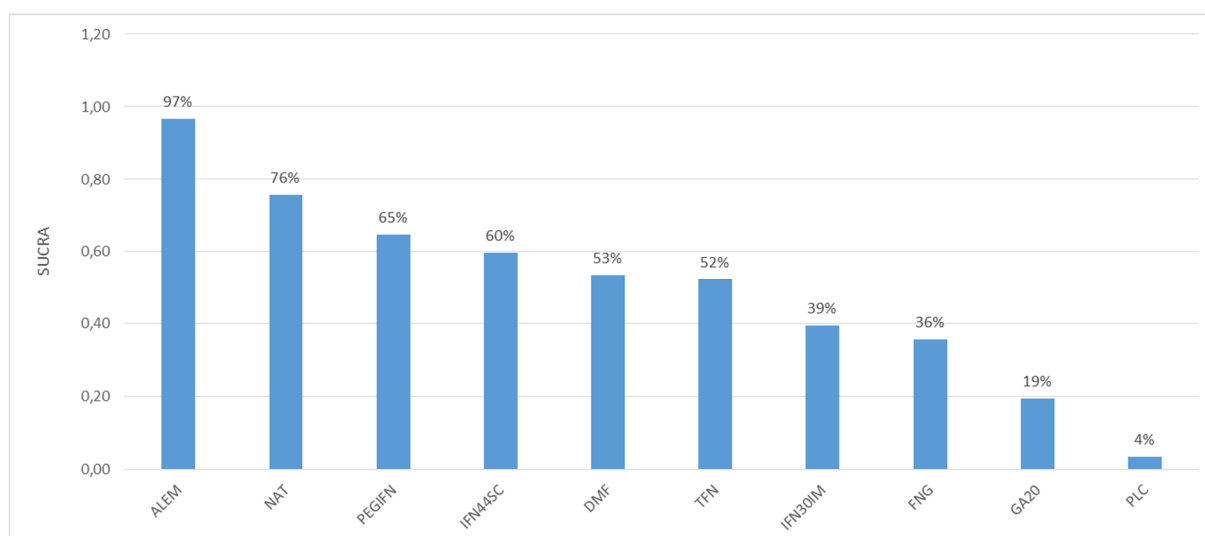


**Rysunek 13.**

[Redacted]



**Wykres 52.**  
**Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie CDP-3**



## G.6. CDP-6

**Tabela 96.**  
**Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla CDP-6**

Badanie	Ramię 1	N1	Ramię 2	N2	OI	HR	CI-	CI+
CAMMS223	ALEM	112	IFNβ1a sc	111	3	0,25	0,11	0,57
CARE-MS I	ALEM	376	IFNβ1a sc	187	2	0,7	0,4	1,23
CARE-MS II	ALEM	426	IFNβ1a sc	202	2	0,58	0,38	0,87
FREEDOMS	FNG	425	PLC	418	2	0,63	0,44	0,9
FREEDOMS II	FNG	358	PLC	355	2	0,72	0,48	1,07
AFFIRM	NAT	627	PLC	315	2	0,46	0,33	0,64
BRAVO	IFNβ1a im	447	PLC	450	2	0,73	0,47	1,14
CONFIRM	GA20	350	PLC	362	2	0,87	0,55	1,38
	DMF	359	PLC	363	2	0,62	0,37	1,03
INCOMIN	IFNβ1a im	92	IFNβ1b	96	2	NR <sup>a</sup>	NR	NR

a) Zastosowano obliczenia własne

**Tabela 97.**  
**Wyniki MTC w zakresie CDP-6**

Porównanie	HR [95% CI]
<b>ALEM vs DMT</b>	
ALEM vs FNG	0,53 [0,31; 0,91]
ALEM vs NAT	0,77 [0,43; 1,36]
ALEM vs TFN	0,45 [0,26; 0,78]
ALEM vs DMF	0,57 [0,29; 1,14]
ALEM vs GA20	0,41 [0,21; 0,79]
ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	0,55 [0,40; 0,74]
ALEM vs IFNβ1a <i>im</i>	0,48 [0,29; 0,80]
ALEM vs IFNβ1b	1,20 [0,73; 2,00]
ALEM vs PegIFNβ1a	0,77 [0,37; 1,61]
<b>DMT vs PLC</b>	
ALEM vs PLC	0,35 [0,22; 0,57]
FNG vs PLC	0,67 [0,51; 0,87]
NAT vs PLC	0,46 [0,33; 0,64]
TFN vs PLC	0,79 [0,59; 1,05]
DMF vs PLC	0,62 [0,37; 1,03]
GA20 vs PLC	0,87 [0,55; 1,38]
IFNβ1a <i>sc</i> vs PLC	0,65 [0,46; 0,93]
IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	0,73 [0,54; 0,99]
IFNβ1b vs PLC	0,29 [0,22; 0,40]
PegIFNβ1a vs PLC	0,46 [0,26; 0,81]

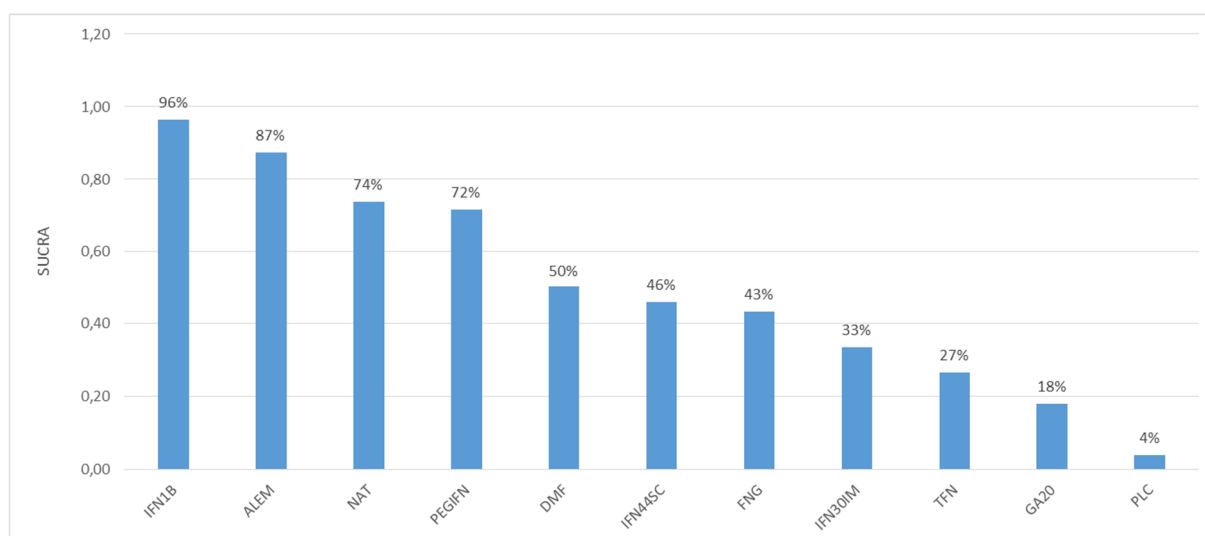
Model FIXED; DIC = 6,0

**Rysunek 14.**

[Redacted]



**Wykres 53.**  
**Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie CDP-6**



## G.7. Utrata ogółem

**Tabela 98.**  
**Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla utraty ogółem**

Badanie	Ramię	OI	N	n	%
CAMMS223	ALEM	3	113	21	18,6
	IFNβ1a sc	3	111	45	40,5
CARE-MS I	ALEM	2	386	19	4,9
	IFNβ1a sc	2	195	22	11,3
CARE-MS II	ALEM	2	436	20	4,6
	IFNβ1a sc	2	231	56	24,2
FREEDOMS	FNG	2	425	56	13,2
	PLC	2	418	86	20,6
FREEDOMS II	FNG	2	358	86	24,0
	PLC	2	355	100	28,2
TRANSFORMS	FNG	1	431	33	7,7
	IFNβ1a im	1	435	49	11,3
Japanese Phase II Study	FNG	0,5	57	9	15,8
	PLC	0,5	57	6	10,5
AFFIRM	NAT	2,2	627	52	8,3
	PLC	2,2	315	31	9,8
BRAVO	IFNβ1a im	2	447	69	15,4
	PLC	2	450	91	20,2
Ocrelizumab Phase II	IFNβ1a im	0,46	55	4	7,4

Badanie	Ramię	OI	N	n	%
	PLC	0,46	55	0	0,0
<b>REGARD</b>	GA20	1,84	378	5	1,3
	IFNβ1a <i>sc</i>	1,84	386	20	5,2
<b>CombiRX</b>	GA20	3	259	36	13,9
	IFNβ1a <i>im</i>	3	250	56	22,4
<b>Copolymer 1 MS Study Group</b>	GA20	2	125	19	15,2
	PLC	2	126	17	13,5
<b>European/Canadian GA Study</b>	GA20	0,75	119	7	5,9
	PLC	0,75	120	7	5,8
<b>CONFIRM</b>	DMF	2	362	78	21,5
	GA20	2	360	68	18,9
	PLC	2	363	85	23,4
<b>GATE</b>	GA20	0,75	712	58	8,1
	PLC	0,75	84	3	3,6
<b>Calabrese 2012</b>	IFNβ1a <i>sc</i>	2	55	9	16,4
	IFNβ1a <i>im</i>	2	55	8	14,5
	GA20	2	55	7	12,7
<b>Saida 2017</b>	NAT	0,46	47	1	2,1
	PLC	0,46	47	4	8,5
<b>Bornstein 1987</b>	GA20	2	25	0	0,0
	PLC	2	25	2	8,7
<b>IFNβ MS Study</b>	IFNβ1b	2	124	24	19,4
	PLC	2	123	23	18,7
<b>TEMSO</b>	TFN	2	358	75	20,9
	PLC	2	363	73	20,1
<b>Teri in MS</b>	TFN	0,7	57	12	21,1
	PLC	0,7	61	4	6,6

Badanie	Ramię	OI	N	n	%
BEYOND	GA 0	2	448	74	16,5
	IFNβ1b	2	897	113	12,6
GALA	GA40	1	943	84	8,9
	PLC	1	461	31	6,7
GOLDEN	FNG	1,5	106	9	8,5
	IFNβ1b	1,5	51	21	41,2
INCOMIN	IFNβ1b	2	96	2	2,1
	IFNβ1a <i>im</i>	2	92	4	4,3
Etamadifar 2006	IFNβ1a <i>sc</i>	2	30	0	0
	IFNβ1a <i>im</i>	2	30	0	0
	IFNβ1b	2	30	0	0
Stępień 2013	IFNβ1a <i>im</i>	3	37	17	45,9
	IFNβ1b	3	31	13	41,9

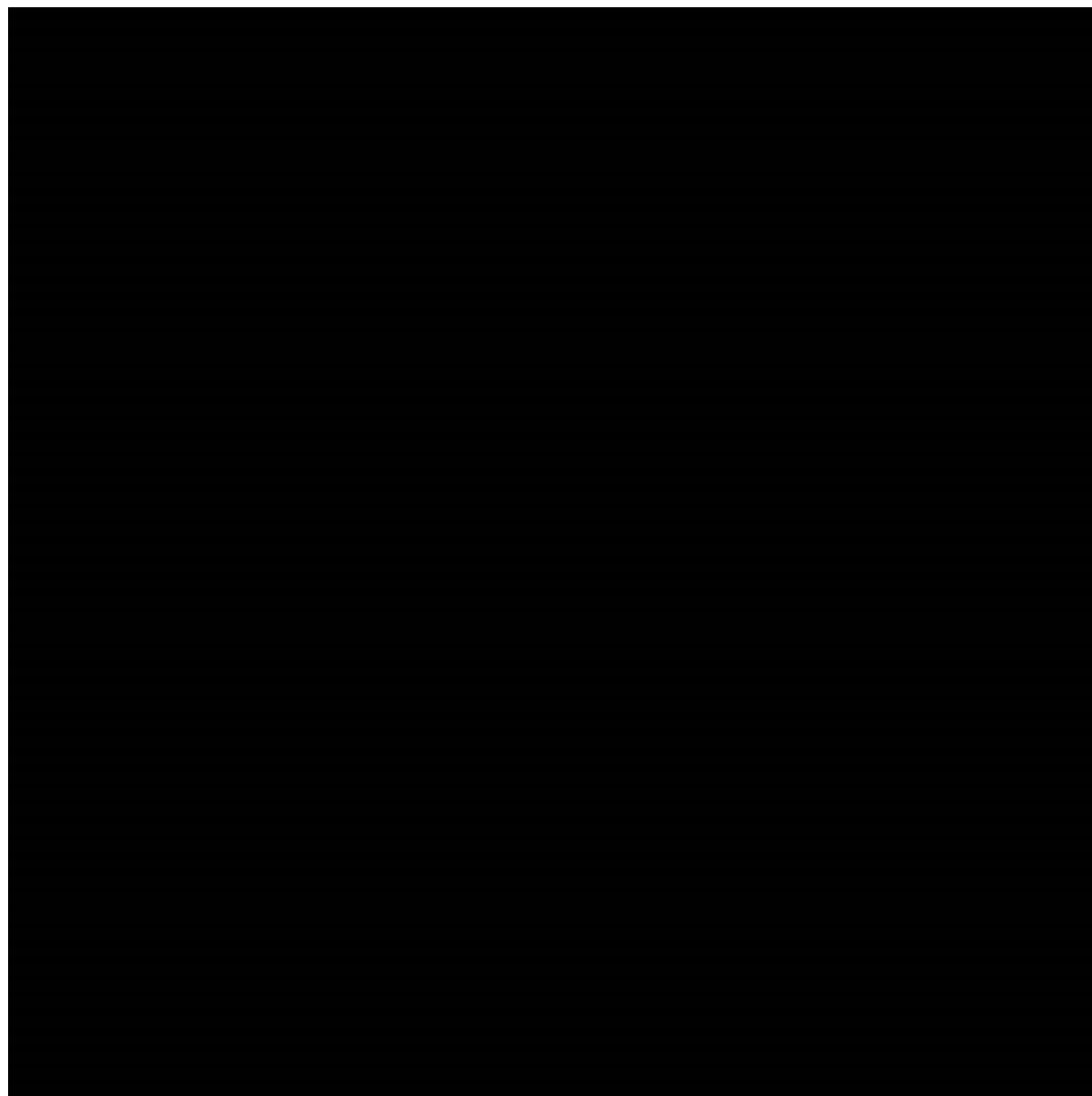
Tabela 99.  
Wyniki MTC w zakresie utraty ogółem

Porównanie	OR [95% CI]
<b>ALEM vs DMT</b>	
ALEM vs FNG	0,50 [0,28; 0,90]
ALEM vs NAT	0,41 [0,20; 0,84]
ALEM vs TFN	0,28 [0,15; 0,52]
ALEM vs DMF	0,32 [0,17; 0,58]
ALEM vs GA20	0,36 [0,21; 0,63]
ALEM vs GA40	0,23 [0,11; 0,47]
ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	0,25 [0,18; 0,35]
ALEM vs IFNβ1a <i>im</i>	0,31 [0,18; 0,54]
ALEM vs IFNβ1b	0,37 [0,20; 0,68]
ALEM vs PegIFNβ1a	0,18 [0,09; 0,36]
<b>DMT vs PLC</b>	
ALEM vs PLC	0,32 [0,18; 0,56]
FNG vs PLC	0,63 [0,51; 0,79]
NAT vs PLC	0,78 [0,50; 1,23]
TFN vs PLC	1,11 [0,89; 1,40]
DMF vs PLC	1,00 [0,79; 1,25]
GA20 vs PLC	0,88 [0,71; 1,09]
GA40 vs PLC	1,37 [0,90; 2,14]
IFNβ1a <i>sc</i> vs PLC	1,27 [0,81; 2,01]

Porównanie	OR [95% CI]
IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	1,02 [0,81; 1,29]
IFNβ1b vs PLC	0,86 [0,63; 1,16]
PegIFNβ1a vs PLC	1,75 [1,19; 2,62]

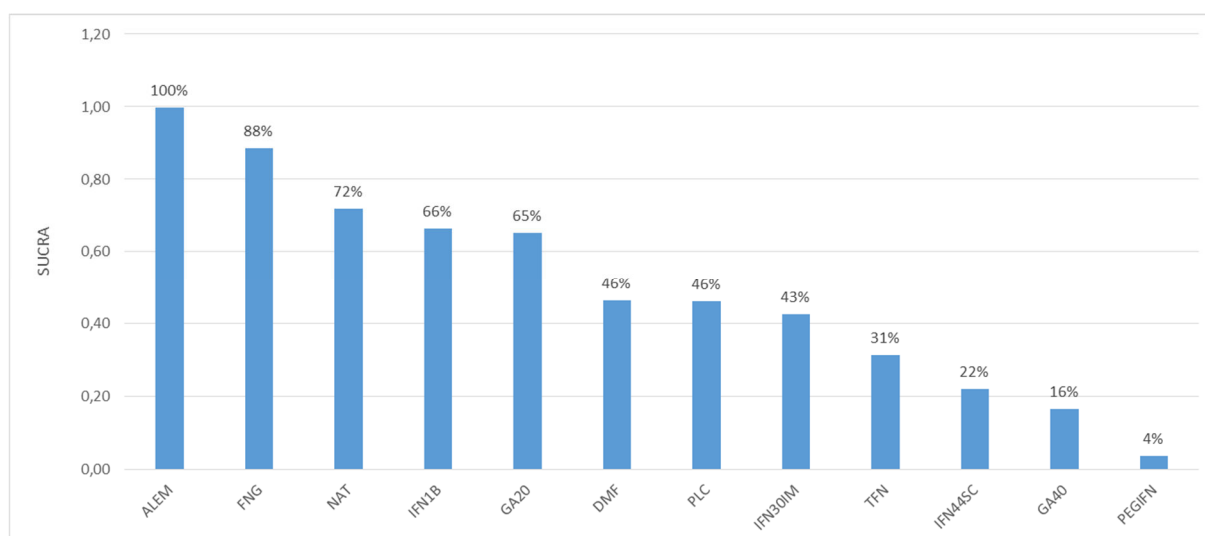
Model FIXED; DIC = 465,6

Rysunek 15.





**Wykres 54.**  
Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie utraty ogółem



## G.8. Utrata z powodu AE

**Tabela 100.**  
Dane wyjściowe do porównania pośredniego metodą MTC dla utraty z powodu AE

Badanie	Ramię	OI	N	n	%
CAMMS223	ALEM	3	113	2	1,8
	IFNβ1a sc	3	111	13	11,7
CARE-MS I	ALEM	2	386	1	0,3
	IFNβ1a sc	2	195	5	2,6
CARE-MS II	ALEM	2	436	2	0,5
	IFNβ1a sc	2	231	6	2,6
FREEDOMS	FNG	2	425	13	3,1
	PLC	2	418	18	4,3
FREEDOMS II	FNG	2	358	22	6,1
	PLC	2	355	16	4,5
TRANSFORMS	FNG	1	431	9	2,1
	IFNβ1a im	1	435	9	2,1
Japanese Phase II Study	FNG	0,5	57	6	10,5
	PLC	0,5	57	3	5,3
AFFIRM	NAT	2,2	627	15	2,4
	PLC	2,2	315	6	1,9
BRAVO	IFNβ1a im	2	447	26	5,8
	PLC	2	450	19	4,2
Ocrelizumab Phase II	IFNβ1a im	0,46	54	0	0,0

Badanie	Ramię	OI	N	n	%
	PLC	0,46	54	0	0,0
European/Canadian GA Study	GA20	0,75	119	3	2,5
	PLC	0,75	120	2	1,7
CONFIRM	DMF	2	362	21	5,8
	GA20	2	360	10	2,8
	PLC	2	363	11	3,0
GATE	GA20	0,75	712	9	1,3
	PLC	0,75	84	2	2,4
Saida 2017	NAT	0,46	47	0	0,0
	PLC	0,46	47	1	2,1
IFNβ MS Study	IFNβ1b	2	124	10	8,1
	PLC	2	123	1	0,8
TEMPO	TFN	2	358	38	10,6
	PLC	2	363	29	8,0
Teri in MS	TFN	0,7	57	8	14,0
	PLC	0,7	61	4	6,6
BEYOND	GA20	2	448	8	1,8
	IFNβ1b	2	897	13	1,4
GALA	GA40	1	943	29	3,1
	PLC	1	461	6	1,3
GOLDEN	FNG	1,5	106	3	2,8
	IFNβ1b	1,5	51	1	2,0
Etamadifar 2006	IFNβ1a sc	2	30	0	0,0
	IFNβ1a im	2	30	0	0,0
	IFNβ1b	2	30	0	0,0

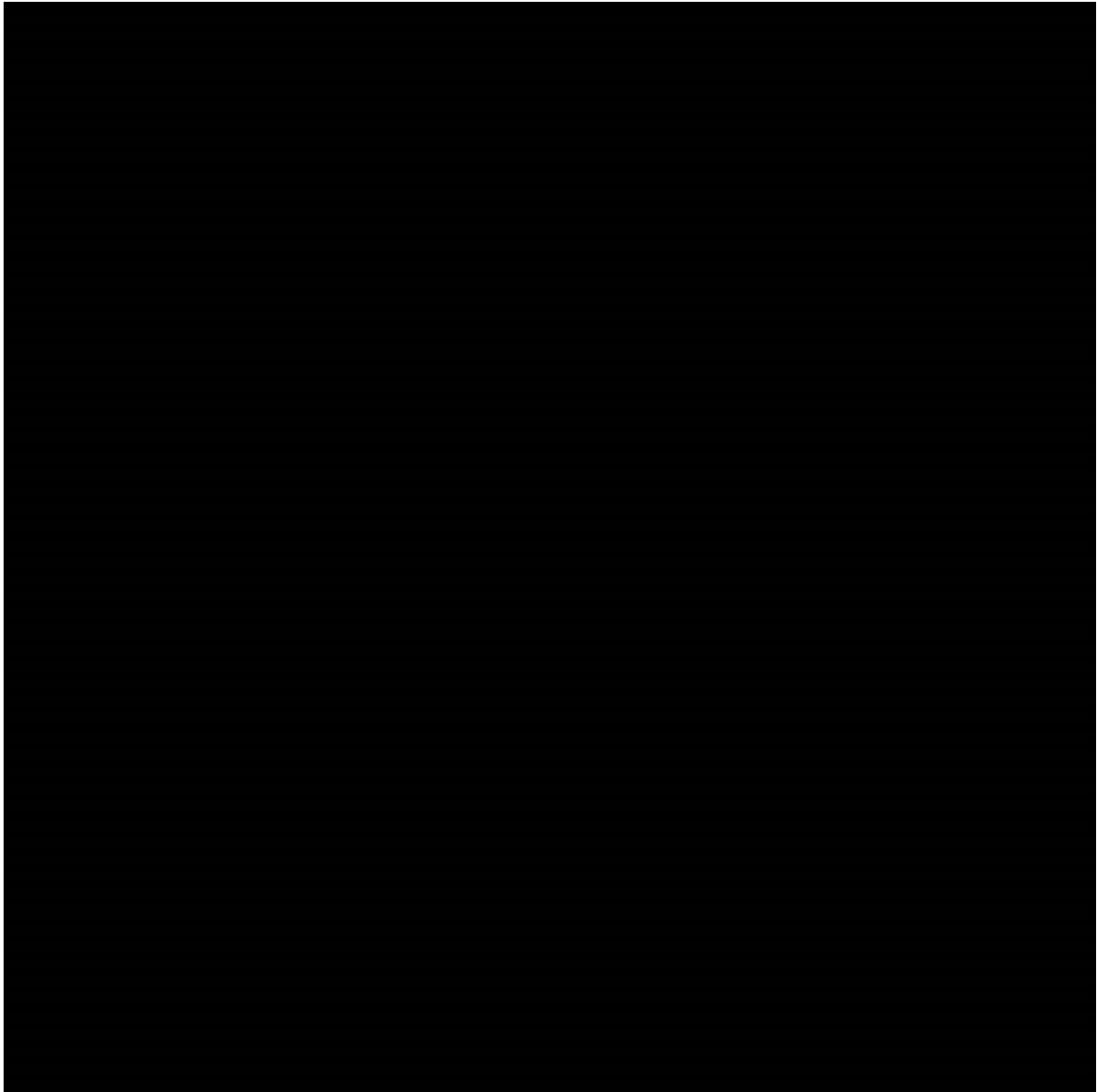
**Tabela 101.**  
**Wyniki MTC w zakresie utraty z powodu AE**

Porównanie	OR [95% CI]
<b>ALEM vs DMT</b>	
ALEM vs FNG	0,23 [0,02; 3,78]
ALEM vs NAT	0,24 [0,01; 4,39]
ALEM vs TFN	0,14 [0,01; 2,28]
ALEM vs DMF	0,13 [0,01; 2,19]
ALEM vs GA20	0,23 [0,02; 3,87]
ALEM vs GA40	0,11 [0,01; 1,98]
ALEM vs IFNβ1a <i>sc</i>	0,13 [0,04; 0,32]
ALEM vs IFNβ1a <i>im</i>	0,21 [0,01; 3,37]
ALEM vs IFNβ1b	0,16 [0,01; 2,69]
ALEM vs PegIFNβ1a	0,05 [0,00; 0,98]
<b>DMT vs PLC</b>	
ALEM vs PLC	0,27 [0,02; 4,34]
FNG vs PLC	1,18 [0,78; 1,79]
NAT vs PLC	1,14 [0,48; 2,98]
TFN vs PLC	1,96 [1,40; 2,76]
DMF vs PLC	2,05 [1,34; 3,20]
GA20 vs PLC	1,18 [0,64; 2,14]
GA40 vs PLC	2,51 [1,09; 6,88]
IFNβ1a <i>sc</i> vs PLC	2,17 [0,19; 28,21]
IFNβ1a <i>im</i> vs PLC	1,33 [0,80; 2,25]
IFNβ1b vs PLC	1,72 [0,79; 3,86]
PegIFNβ1a vs PLC	5,15 [2,08; 15,91]

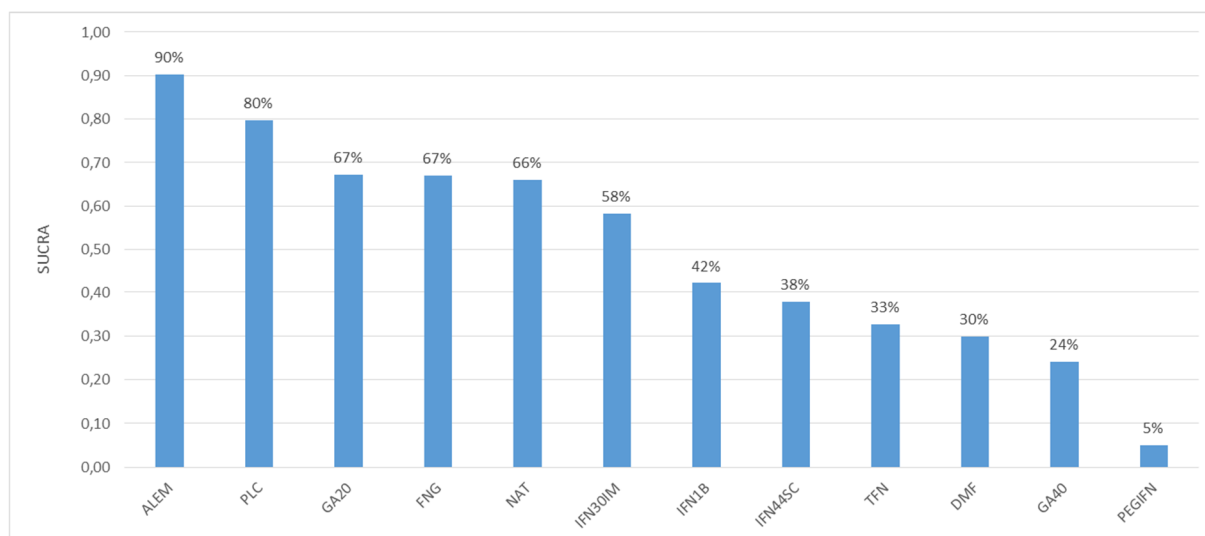
Model FIXED; DIC = 272,6

**Rysunek 16.**

[Redacted text]











**Wykres 55.**  
**Wyniki dla parametru SUCRA w zakresie utraty z powodu AE**

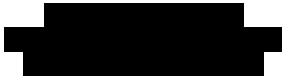



## ANEKS H. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Tabela 102.  
Definicje punktów końcowych

Badanie	Definicja
<b>Rzut MS</b>	
<b>CARE-MS II, CARE-MS I,</b>	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z MS, trwającego $\geq 48$ godz., bez gorączki, poprzedzone $\geq 30$ dniami, w których stan pacjenta był stabilny, z wystąpieniem obiektywnych zmian w badaniu neurologicznym (1 punkt w ocenie dwóch układów czynnościowych lub 2 punkty w ocenie jednego układu czynnościowego lub wzrost w ocenie EDSS).
<b>CAMMS223, Teri in MS</b>	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z MS wraz z obiektywną zmianą w ocenie neurologicznej, trwającego $\geq 48$ godz., przy braku gorączki, poprzedzone $\geq 30$ dniami, w których stan pacjenta był stabilny
	
<b>FREEDOMS, FREEDOMS II</b>	Wystąpienie objawów połączonych ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub $\geq 2$ punkty w 1 z układów czynnościowych lub $\geq 1$ punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)
	
<b>Saida 2017</b>	Wystąpienie nowych lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego nie związany z gorączką lub infekcją, trwający $\geq 24$ godz.
	
<b>Stępień 2013, PRISMS</b>	Wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów neurologicznych związanych z MS, trwających $\geq 24$ godz., poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez $\geq 30$ dni
<b>BRAVO,</b>	Wystąpienie nowego lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, bez towarzyszącej gorączki, trwającego $\geq 48$ godz., poprzedzonego $\geq 30$ dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub $\geq 2$ punkty w 1 z układów czynnościowych lub $\geq 1$ punkt w 2 układach czynnościowych.
<b>Ocrelizumab Phase II</b>	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego związanego z MS, poprzedzonego $\geq 30$ dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji, trwającego $\geq 24$ godz., połączonych ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub $\geq 2$ punkty w 1 z układów czynnościowych lub $\geq 1$ punkt w 2 układach czynnościowych.
	
<b>IFN<math>\beta</math> MS Study</b>	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z MS, wraz z obiektywną nową zmianą neurologiczną, trwające $\geq 24$ godz., przy braku gorączki i poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez $\geq 30$ dni. Stwierdzenie rzutu było dla badacza jednoznaczne z pojawieniem się $\geq 1$ nowej zmiany lub powiększenie już istniejącej w obrazie MRI.

Badanie	Definicja
<b>Bornstein 1987</b>	Nagle wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów, utrzymujące się $\geq 48$ godz., potwierdzone przez obiektywne zmiany w badaniu neurologicznym, obejmujące wzrost o $\geq 1$ stopień w jednym z ośmiu układów czynnościowych lub skali EDSS.
<b>REGARD</b>	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego utrzymujące się $\geq 48$ godz., bez gorączki, z lub bez zmian w skali EDSS.
<b>BEYOND</b>	Wystąpienie nowych lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, trwających $\geq 24$ godz., oddzielonych od poprzedniego zdarzenia o co najmniej 30 dni, bez towarzyszącej gorączki lub infekcji, związane ze wzrostem punktacji EDSS lub oceny układów czynnościowych.
<b>Copolymer 1 MS Study, European/Canadian GA Study, GALA, Japanese Phase II Study,</b>	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po $\geq 30$ dniach od poprzedniego nawrotu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające $\geq 48$ godz., przy braku gorączki (lub infekcji), połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub $\geq 2$ punkty w 1 z układów czynnościowych lub $\geq 1$ punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)
<b>INCOMIN</b>	Wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów ze zmianą o $\geq 1$ stopień w ocenie jednego z układów czynnościowych, utrzymujące się $\geq 24$ godz., bez gorączki, poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez $\geq 30$ dni.
<b>Etemadifar 2006</b>	Wystąpienie nowych lub ciężkie pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego trwające $\geq 24$ godz. powodujące wzrost wyniku w skali EDSS o 1 punkt.
<b>GOLDEN, Calabrese 2012,</b>	Brak informacji w badaniu
<b>Utrwalona progresja przebiegu MS (CDP)</b>	
<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>
<b>FREEDOMS II, BRAVO</b>	Wzrost o $\geq 1$ punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła co najmniej 5,5)
<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>
<b>FREEDOMS</b>	Wzrost o $\geq 1$ punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 5,5) bez wystąpienia rzutu w tym czasie
<b>AFFIRM</b>	Wzrost o $\geq 1$ punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0) bez wystąpienia rzutu w tym czasie
<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>
<b>REGARD</b>	Wzrost EDSS o odpowiednio: $\geq 1,5$ punkt. przy wartości początkowej 0; 1 punkt przy wartościach 0,5–4,5 oraz 0,5 punkt. przy wartości początkowej $\geq 5$ .
<b>Utrwalona poprawa przebiegu MS (CDI)</b>	
<b>CARE-MS II, CAMMS223</b>	Zmniejszenie się o $\geq 1$ punkt EDSS w porównaniu z wartościami początkowymi potwierdzone po 6 mies. dla pacjentów z wartościami początkowymi EDSS co najmniej 2,0.
<b>Wolność od aktywności klinicznej choroby</b>	
<b>CARE-MS II, CARE-MS I, CAMMS223</b>	Brak występowania rzutów i utrwalonej progresji przebiegu MS w okresie 6 mies.
<b>Wolność od aktywności MRI choroby</b>	
<b>CARE-MS II, CARE-MS I</b>	Brak zmian GD+ w obrazie T1 zależnym oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2.

Badanie	Definicja
<b>Wolność od aktywności choroby (NEDA)</b>	
<b>CARE-MS II, CARE-MS I, CombiRx</b>	Brak występowania rzutów i utrwalonej progresji przebiegu MS w okresie 6 mies. oraz brak zmian GD+ w obrazie T1 zależnym oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2
	
<b>GALA</b>	Brak występowania rzutów i utrwalonej progresji przebiegu MS oraz brak zmian GD+ w obrazie T1-zależnym oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2



## ANEKS I. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

**Tabela 103.**  
Badania wykluczone z analizy klinicznej w ramach przeszukania RCT

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	Limmroth V. 2016	Populacja	Subpopulacja 'highly active' badania CARE-MS I (pacjenci wcześniej nieleczeni)	Treatment-naive patients who had highly active relapsing-remitting multiple sclerosis at baseline demonstrate persistent suppression of MRI activity and brain atrophy with alemtuzumab over 5 years	European Journal of Neurology. 2016;23:314
2.	Vermersch P. 2016	Populacja	Subpopulacja 'highly active' badania CARE-MS I (pacjenci wcześniej nieleczeni)	Treatment-naive patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis at baseline demonstrate continued clinical improvement with alemtuzumab over 5 years: CARE-MS I extension study	European Journal of Neurology. 2016;23:681
3.	Kappos L. 2016	Populacja	Pacjenci z pojedynczym klinicznym zdarzeniem sugerującym MS	Baseline and on-study variables that predict disease activity in patients with CIS treated with interferon beta-1b in the BENEFIT 11 trial	Multiple Sclerosis. 2016;22:64-65
4.	Comi G. 2017	Populacja	Pacjenci z pojedynczym klinicznym zdarzeniem sugerującym MS	Subcutaneous interferon $\beta$ -1a in the treatment of clinically isolated syndromes: 3-year and 5-year results of the phase III dosing frequency-blind multicentre REFLEXION study	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2017;88:285-294
5.	Prosperini L. 2016	Populacja	Pacjenci z RES-RRMS	Assessment of No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) in alemtuzumab-treated patients with aggressive multiple sclerosis who failed multiple disease-modifying drugs	Multiple Sclerosis. 2016;22:284-285
6.	Yetkin M.F. 2016	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci zdrowi i chorzy na MS)	Monitoring interferon b treatment response with magnetic resonance spectroscopy in relapsing remitting multiple sclerosis	Medicine (Baltimore). 2016 Sep;95(36):e4782.
7.	Lebrun C. 2016	Populacja	Pacjenci z pojedynczym objawem MRI sugerującym MS	Multi-center, randomized, double-blinded assessment of teriflunomide in extending the time to a first clinical event in radiologically isolated syndrome (RIS) (TERIS study)	Multiple Sclerosis. 2016;22:779
8.	Filippini 2017	Populacja	Pacjenci z pierwszym rzutem MS	Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis.	Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 25;4:CD012200
9.	Freedman M. 2016	Populacja	Pacjenci z CIS	Baseline predictors of disease activity in patients with CIS treated with interferon beta-1b in the benefit 11 trial	Neurology. 2016;86:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
10.	Camu W. 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja (suplementacja witaminy D)	Cholecalciferol supplementation in relapsing multiple sclerosis patients treated with subcutaneous interferon beta-1a: A randomized controlled trial	Multiple Sclerosis. 2016;22:373-374
11.	Traboulee A. 2017	Interwencja	Niezgodna interwencja (ocena skuteczności trzeciego kursu ALEM)	Efficacy of a third course of alemtuzumab in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis who experienced disease activity after the initial two courses: Pooled analysis of CARE-MS I and II	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:358-359
12.	Lienert C. 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Lower relapse rates with natalizumab as compared with fingolimod as second-line treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis	Multiple Sclerosis. 2016;22:627
13.	Butzkueven H. 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	The rapid efficacy of natalizumab vs fingolimod in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from REVEAL, a randomised, head-to-head phase 4 study	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:405-406
14.	Rog D. 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja (DMF + aspiryna vs PLC + aspiryna)	Effect of aspirin on flushing in relapsing-remitting multiple sclerosis patients receiving delayed-release dimethyl fumarate	Multiple Sclerosis. 2016;22:656-657
15.	Wynn D. 2016	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	Real-world fingolimod first-dose effects in patients with pre-existing hypertension, pre-existing cardiac conditions and in those receiving selective serotonin-reuptake inhibitors	Neurology. 2016;86:
16.	Cree B. 2016	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	Key results from prefers: Real-world patient retention and outcomes on fingolimod versus platform injectable disease-modifying therapies in early relapsing-remitting multiple sclerosis	Neurology. 2016;86:
17.	Crayton H. 2016	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	Real-world patient retention and satisfaction on fingolimod versus platform injectable disease-modifying therapies in early relapsing-remitting multiple sclerosis; results from prefers	Neurology. 2016;86:
18.	Thomas F.P. 2017	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	Subgroup and sensitivity analysis of treatment retention in patients participating in the PREFERMS study	Multiple Sclerosis. 2017;23:24
19.	Cascione M. 2017	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	PREFERMS study: Post HOC analyses of patient retention, key clinical outcomes and patient satisfaction in an African- American patient subgroup	Neurology. 2017;88:
20.	Benedict R.H.B. 2017	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	Improved processing speed in multiple sclerosis during fingolimod therapy: Oral Symbol Digit Modalities Test response in PREFERMS	Neurology. 2017;88:
21.	Fox E. 2017	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	Comparison of blood lymphocyte counts and reported rates of infection in patients treated with fingolimod and iDMTs in PREFERMS	Neurology. 2017;88:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
22.	Plavina 2016	Komparator	Niezgodny komparator - porównanie drogi podania NAT (podanie dożylnie vs podanie podskórne)	A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis.	J Clin Pharmacol. 2016 Oct;56(10):1254-62
23.	Hunter 2016	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	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 Jun 15;365:190-8.
24.	Saida 2016	Komparator	Komparator w niezgodnej dawce (miareczkowanie dawki)	Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.	Mult Scler Relat Disord. 2016 May;7:102-8.
25.	Derfuss 2017	Komparator	Brak komparatora	alpha4-integrin receptor desaturation and disease activity return after natalizumab cessation.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Aug 25;4(5):e388.
26.	Arnold D.L. 2016	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	Post hoc results from PREFERMS: Volumetric MRI outcomes adjusted for exposure to fingolimod versus platform injectable disease-modifying therapies in early relapsing-remitting multiple sclerosis	Neurology. 2016;87:e24
27.	Ayrignac X. 2016	Komparator	Brak komparatora	Efficacy and safety of alemtuzumab in 104 patients with active relapsing-remitting MS: One-year follow-up in France	Multiple Sclerosis. 2016;22:622-624
28.	Barun B. 2017	Komparator	Porównanie z BSC	Sleep and fatigue features in multiple sclerosis patients on alemtuzumab treatment	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:942
29.	Chan J.K. 2017	Komparator	Brak komparatora	Durable neuroprotective effects of alemtuzumab over 5 years on retinal nerve fibre layer and ganglion cell layers in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:562-563
30.	Baker D. 2017	Komparator	Brak komparatora	Marked neutropenia: Significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment	Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2017;18:181-183
31.	Ziemssen 2016	Komparator	Brak komparatora	Rationale, design, and methods of a non-interventional study to establish safety, effectiveness, quality of life, cognition, health-related and work capacity data on Alemtuzumab in multiple sclerosis patients in Germany (TREAT-MS).	BMC Neurol. 2016 Jul 19;16:109.
32.	Hunter S.F. 2017	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	PREFERMS Study: Fingolimod switch effect on volumetric MRI and cognitive outcomes	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:614
33.	Cree B. 2016	Komparator	Niezgodny komparator (różne terapie DMT - brak wyników w warstwach)	Key results from preperms: Real-world patient retention and outcomes on fingolimod versus platform injectable disease-modifying therapies in early relapsing-remitting multiple sclerosis	Neurology. 2016;86

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
34.	Reder A 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Long-term effect of fingolimod on disability: a categorical trend analysis over 8 years	European Journal of Neurology. Conference: 2nd Congress of the European Academy of Neurology. Copenhagen Denmark.
35.	Cree BAC 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Long-term effects of fingolimod on no evidence of disease activity (NEDA) by year of treatment	Multiple sclerosis. Conference: 2nd MENACTRIMS Congress 2016. Amman Jordan.
36.	Francis G.. 2014	Metodyka	Analiza zbiorcza badań FREEDOMS, TRANSFORMS i FTY720D2201	Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy	Multiple Sclerosis. 2014;20:471-480
37.	Wickström A. 2014	Metodyka	Analiza post-hoc dla badania jednoramiennego	Reduced sick leave in multiple sclerosis after one year of natalizumab treatment. A prospective ad hoc analysis of the TYNERGY trial	Multiple Sclerosis. 2014;20:1095-1101
38.	Baranzini S.E. 2015	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego IMPROVE	Prognostic biomarkers of IFNβ therapy in multiple sclerosis patients	Multiple Sclerosis. 2015;21:894-904
39.	Derfuss T. 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis	Current Medical Research and Opinion. 2015;31:1687-1691
40.	McCombe P. 2015	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS223	Pregnancy outcomes in the alemtuzumab MS clinical development program	Multiple Sclerosis. 2015;21:821-822
41.	Chitnis T. 2015	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS	Effect of age on efficacy of fingolimod treatment: Young adult patients with multiple sclerosis demonstrate higher relative reduction of relapse rates	Multiple Sclerosis. 2015;21:820
42.	Vucic S. 2015	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania CARE-MS II (4 lata)	Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with relapsing-remitting MS who relapsed on prior therapy: Four-year follow-up of the CARE-MS II study	Multiple Sclerosis. 2015;21:821
43.	Macdonell R.A.L. 2015	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania CARE-MS I (4 lata)	Efficacy and safety of alemtuzumab in treatment-naive patients with relapsing-remitting MS: Four-year follow-up of the CARE-MS I study	Multiple Sclerosis. 2015;21:806
44.	Oh J. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS223	Pregnancy outcomes in patients with RRMS who received alemtuzumab in the clinical development program	Neurology. 2016;86:
45.	Cohen J. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i FREEDOMS II	The timed 25foot walk test as an alternative to EDSS score for evaluating 'no evidence of disease of activity' (NEDA4) status in patients with RRMS	Neurology. 2016;86:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
46.	Hughes B.. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań EPOC i PREFERMS	First-dose effects of fingolimod in patients with RRMS receiving concomitant SSRIs on day 1: Pooled analysis of the real-world prefersms and EPOC studies	Neurology. 2016;86:
47.	Cutter G. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Estimation of brain volume loss with multiple imputation of missing values in the placebo-controlled freedoms trials of fingolimod	Neurology. 2016;86:
48.	Langdon D. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Fingolimod effects on PASAT score and baseline determinants of PASAT in a large cohort of RRMS patients	Neurology. 2016;86:
49.	Cohen J. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS	Ongoing safety and effectiveness: An interim analysis of long-term fingolimod treatment	Neurology. 2016;86:
50.	Bass A. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań CAMMS223, CARE-MS I i CARE MS-II	Safety of using disease-modifying therapy post-alemtuzumab treatment in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis in the alemtuzumab clinical development program	Neurology. 2016;86:
51.	Singer B. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS	Early clinical efficacy of fingolimod compared with interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis	Neurology. 2016;86:
52.	Freedman M.S. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Efficacy of fingolimod on no evidence of disease activity (NEDA)-4 in pooled FREEDOMS and FREEDOMS II studies by subgroups of baseline characteristics	Multiple Sclerosis. 2016;22:NP21
53.	Kappos L. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS	Long-term safety and effectiveness of fingolimod-7-year data from the LONGTERMS study	Multiple Sclerosis. 2016;22:NP22-NP23
54.	Said Inshasi J. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej CARE-MS I i CARE-MS II	Alemtuzumab-treated patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis demonstrate durable slowing of brain volume loss over 5 years with most not receiving treatment for 4 years-CARE-MS I and II extension study	Multiple Sclerosis. 2016;22:NP7
55.	Ontaneda D. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS	Early clinical efficacy of fingolimod compared with interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis	Multiple Sclerosis. 2016;22:NP20-NP21
56.	Langdon D. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Fingolimod effects on PASAT scores in RRMS and relation of patient characteristics to PASAT	European Journal of Neurology. 2016;23:414-415

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
57.	Boyko A.N. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań CARE-MS I i CARE-MS II	Lymphocyte depletion and repopulation is consistent across alemtuzumab treatment courses in patients with relapsingremitting multiple sclerosis: 6-year analysis of patients from the CARE-MS studies	Multiple Sclerosis. 2016;22:312-313
58.	Arroyo González R. 2016	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania CARE-MS I	Improvements in quality of life over 5 years with alemtuzumab are associated with confirmed disability improvement in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis who had an inadequate response to prior therapy (CARE-MS II)	Multiple Sclerosis. 2016;22:382-383
59.	Goodin D.S. 2016	Metodyka	Abstrakt do badania wykluczonego SPECTRIMS	Contribution of clinical and MRI to evaluation of NEDA (No Evidence of Disease Activity) from the pivotal trial of interferon beta-1b in multiple sclerosis	Multiple Sclerosis. 2016;22:837
60.	Derfuss T. 2016	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania wykluczonego FTY720D2201	The ACROSS study: Long-term efficacy of fingolimod in patients with RRMS (Follow-up at 10 years)	Multiple Sclerosis. 2016;22:637-638
61.	Durelli L. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań CARE-MS I i CARE-MS II	Alemtuzumab long-lasting immunological effects: A 48 months follow-up observation	Multiple Sclerosis. 2016;22:293
62.	Haas J. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS	Impact of continuous fingolimod therapy and switching to fingolimod on relapse severity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	Multiple Sclerosis. 2016;22:636
63.	Montalban X. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS	Effect of fingolimod on multiple sclerosis severity score (MSSS) in patients with relapsing multiple sclerosis	Multiple Sclerosis. 2016;22:645
64.	Boyko A.N. 2016	Metodyka	Brak pełnego tekstu	Effects of generic glatiramer acetate (BCD-063) on magnetic resonance imaging outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis. A randomized double-blind 48 weeks clinical trial	Multiple Sclerosis. 2016;22:287
65.	Traboulsee A. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań CARE-MS I i CARE-MS II	Alemtuzumab reduces the rate of brain volume Loss in RRMS patients who switched from SC IFNB-1a to alemtuzumab (4-Year Follow-Up of the CARE-MS I and II studies)	Multiple Sclerosis. 2016;22:613-614
66.	Smith A. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy kosztowej dla badania CARE-MS II	Healthcare resource utilisation and costs in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with alemtuzumab vs. SC IFNB-1a (CARE-MS II)	Multiple Sclerosis. 2016;22:147-148
67.	Tosi D.M. 2016	Metodyka	Abstrakt do badania wykluczonego SENTINEL	Positive effect of natalizumab on depression, as assessed by BDI-II scores in the SENTINEL Trial	Annals of Neurology. 2016;80:S128

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
68.	Arnold D.L. 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza dla badań CARE-MS I i CARE-MS II	Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon $\beta$ -1a in MS	Neurology. 2016;87:1464-1472
69.	Boster A. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Short and long-term predictors of relapses or disability worsening in patients with multiple sclerosis in the phase 3 FREEDOMS and FREEDOMS II studies	Multiple Sclerosis. 2017;23:83
70.	Boster A. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania TRANSFORMS	Short and long-term predictors of relapses or disability worsening in patients with multiple sclerosis in the phase 3 TRANSFORMS study	Multiple Sclerosis. 2017;23:83-84
71.	Hohlfeld R. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Early fingolimod treatment improves disease outcomes at 2 and 4 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	Neurology. 2017;88:
72.	Okai A. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej CARE-MS I i CARE-MS-II	Clinical and radiologic benefits of alemtuzumab over 5 years in patients of African descent with active RRMS	Neurology. 2017;88:
73.	Durelli L. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej CARE-MS I i CARE-MS-II	A four year immunological study of responsive and non responsive MS patients after alemtuzumab to search for indications of retreatment	Neurology. 2017;88:
74.	Karamyan A. 2017	Metodyka	Abstrakt do badania nierandomizowanego	Escalation therapy for multiple sclerosis in Austria: Analysis of gender differences in the nationwide registry	Neurology. 2017;88:
75.	Sormani M.P. 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS	Multiple Sclerosis. 2017;23:656-664
76.	Cohen J. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania TRANSFORMS	Early switch to fingolimod for achieving no evidence of multiple sclerosis disease activity: 7-year analysis of data from the TRANSFORMS study	Neurology. 2017;88:
77.	Rovira A. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania CARE-MS I (5 lat)	Durable improvement in MRI outcomes in treatment-naive patients with RRMS who discontinued SC IFNB-1a and initiated alemtuzumab: CARE-MS i extension study 4-year follow-up	European Journal of Neurology. 2017;24:651
78.	Hartung H.-P. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania TRANSFORMS	Early switch to fingolimod to achieve 'No Evidence of Disease Activity' (NEDA) over 7 years in the TRANSFORMS Study	European Journal of Neurology. 2017;24:496
79.	Kuhle J. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS i TRANSFORMS	Fingolimod significantly lowers neurofilament light chain blood levels in relapsing-remitting multiple sclerosis patients as compared with interferon beta-1a or placebo	European Journal of Neurology. 2017;24:61
80.	Kappos 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań FREEDOMS i FREEDOMS II	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 Sep;22(10):1297-305.
81.	Kappos 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis.	J Neurol. 2016 Feb;263(2):354-60.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
82.	De Stefano 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań FREEDOMS i FREEDOMS II	Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing-remitting multiple sclerosis patients.	Mult Scler Relat Disord. 2016 May;7:98-101.
83.	Derfuss 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS	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 Jul;8:124-30.
84.	Khatri B.O. 2016	Metodyka	Faza przedłużona badań dla FNG	Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Long-term experience and an update on the clinical evidence	Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2016;9:130-147
85.	Leist T. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań dla TFN i FNG	Teriflunomide exhibits similar results to fingolimod in number needed to treat analysis	Neurology. 2016;86:
86.	Saida T. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania dla DMF	Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from asia-pacific and other countries: Interim analysis of the APEX extension study	Neurology. 2017;88:
87.	Rog D. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań CARE-MS II, CARE-MS I, CAMMS223	Pregnancy outcomes in patients with RRMS treated with alemtuzumab from the clinical development program	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:375-376
88.	Gold 2017	Metodyka	Faza przedłużona badań dla DMF	Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study.	Mult Scler. 2017 Feb;23(2):253-265.
89.	Fernandez 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań CONFIRM, DEFINE	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 Aug;39(8):1671-1679.
90.	Freedman M.S. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań dla DMT	Number needed to treat analysis comparing teriflunomide with injectable and oral disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis	European Journal of Neurology. 2016;23:668
91.	Coyle P. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań dla PegIFN i IFNβ1a sc	SC peginterferon beta-1a every 2 weeks demonstrated better clinical outcomes than SC interferon beta-1a TIW in patients with RMS, using a matching-adjusted comparison of 7 Phase 3 trials	Multiple Sclerosis. 2016;22:776
92.	Saida T. 2017	Metodyka	Raport dotyczący efektywności i bezpieczeństwa natalizumabu	Safety and Effectiveness of Natalizumab: First Report of Interim Results of Post-Marketing Surveillance in Japan	Neurology and Therapy. 2017;6:197-211
93.	O'Connor P. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań TEMSO, TOWER	Effect of teriflunomide on relapses associated with disability worsening: Results from the TEMSO and tower studies	Neurology. 2016;86:



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
94.	Phillips JT 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań CONFIRM, DEFINE	Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using a composite measure of disability-Integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies	Multiple sclerosis. Conference: 2nd MENACTRIMS congress 2016. Amman Jordan
95.	Gold R. 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza badań CONFIRM, DEFINE	Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)	Multiple Sclerosis. 2015;21:57-66
96.	Viglietta V. 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza do badań CONFIRM, DEFINE	Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials	Annals of Clinical and Translational Neurology. 2015;2:103-118
97.	Macdonell R. 2015	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań TEMSO, TOWER, TOPIC	Rapid onset of efficacy of teriflunomide in patients with multiple sclerosis	Multiple Sclerosis. 2015;21:820
98.	Vucic S. 2015	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badań dla TFN	Long-term clinical and MRI outcomes from teriflunomide extension studies	Multiple Sclerosis. 2015;21:821
99.	Barnes D. 2015	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań TEMSO, TOWER, TOPIC	Safety and tolerability of teriflunomide in clinical studies	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2015;86:
100.	Kappos L. 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza do badań FREEDOMS, FREEDOMS II	Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis	Multiple Sclerosis Journal. 2016;22:1297-1305
101.	O'Connor P. 2016	Metodyka	Faza przedłużona badania TEMSO	Long-term safety and efficacy of teriflunomide	Neurology. 2016;86:920-930
102.	Kremenutzky M. 2016	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania Teri in MS	Final outcomes of the teriflunomide phase 2 extension study: 13 years of efficacy and safety results	Neurology. 2016;86:
103.	Kappos L. 2016	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badań CONFIRM, DEFINE	Rate of brain volume loss with long-term delayed-release dimethyl fumarate treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-year results from endorse	Neurology. 2016;86:
104.	Gold R. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań DEFINE, CONFIRM i ENDORSE	Longer-term follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Integrated analysis of define, confirm, and endorse	Neurology. 2016;86:
105.	Leist T. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań dla DMT	Number needed to treat analysis comparing teriflunomide and injectable disease-modifying therapies	Neurology. 2016;86:
106.	Fernandez O. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badania CONFIRM, DEFINE	Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for relapsingremitting multiple sclerosis in prior interferon users with low clinical disease activity-Integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies	Multiple Sclerosis. 2016;22:NP3

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
107.	Fiore D. 2016	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania ADVANCE	ADVANCE phase 3 extension study (ATTAIN): Peginterferon beta-1a 125 mcg every 2 weeks demonstrated sustained efficacy in RMS patients treated up to 5 years	Neurology. 2016;87:e22
108.	Hang Y. 2016	Metodyka	Faza przedłużona badania ADVANCE	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
109.	Arnold D. 2016	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania ADVANCE	Peginterferon beta-1a every 2 weeks increased achievement of NEDA over 4 years in the ADVANCE and ATTAIN studies in patients with RRMS	Multiple Sclerosis. 2016;22:610-611
110.	Kappos L. 2016	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania TEMSO	Brain volume loss correlates with long-term disability worsening in patients with MS: SIENA analysis of TEMSO MRI data	Multiple Sclerosis. 2016;22:361-362
111.	Lublin F. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań TEMSO, TOWER i ich faz przedłużonych	Benefit of long-term treatment with teriflunomide on disability outcomes: Results from TEMSO and TOWER	Multiple Sclerosis. 2016;22:333-334
112.	Freedman M.S. 2016	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania TEMSO	Outcomes of the TEMSO extension study of teriflunomide: 10.5 years of clinical results	Multiple Sclerosis. 2016;22:334-335
113.	Fox R.J. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań DEFINE, CONFIRM i ENDORSE	Absolute lymphocyte count and lymphocyte subset profiles during long-term treatment with delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	Multiple Sclerosis. 2016;22:349
114.	Gold R. 2016	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań DEFINE, CONFIRM i ENDORSE	Seven-year follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE	Multiple Sclerosis. 2016;22:296-297
115.	Sormani M.P. 2017	Metodyka	Faza przedłużona do badania TEMSO	Predicting long-term disability outcomes in patients with MS treated with teriflunomide in TEMSO	Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation. 2017;4:
116.	Nelson F. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej faz przedłużonych badań TEMSO i TOWER	Long-term outcomes in patients with progressive ms with relapses: Analysis of TEMSO and TOWER Extension data	Neurology. 2017;88:
117.	Fox R. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań DEFINE, CONFIRM i ENDORSE	Absolute lymphocyte count in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with delayed-release dimethyl fumarate: Considerations for patient management	Neurology. 2017;88:
118.	Oh J. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań TEMSO, TOWER i ich faz przedłużonych	Long-term efficacy of teriflunomide in patients recently diagnosed with relapsing forms of MS	Neurology. 2017;88:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
119.	Gold R. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań DEFINE, CONFIRM i ENDORSE	Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate at seven-year follow-up in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Integrated analysis of DEFINE, CONFIRM and ENDORSE	Neurology. 2017;88:
120.	Arnold D.L. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań DEFINE, CONFIRM i ENDORSE	MRI outcomes at seven years in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with delayed-release dimethyl fumarate in DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE	Neurology. 2017;88:
121.	Pozzilli C. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania CONFIRM, DEFINE	Safety of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients from ENDORSE: Seven-year interim results	Neurology. 2017;88:
122.	Sprenger T. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania TEMSO	Evaluation of the long-term treatment effect of teriflunomide on cognitive outcomes and association with brain volume change: Data from TEMSO and its extension study	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:331
123.	Repovic P. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS, FREEDOMS II	Long-term predictors of disability worsening in patients with multiple sclerosis in the phase 3 FREEDOMS and FREEDOMS II studies	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:473
124.	Pellegrini F. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań CONFIRM, DEFINE	Variability in adverse event reporting and reasons for discontinuations with dimethyl fumarate: Results from a generalized linear mixed model	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:408
125.	Gaetano L. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań FREEDOMS, FREEDOMS II	Location of new white matter lesions in multiple sclerosis: Insights from a large dataset	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:552-553
126.	Lublin F. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań TEMSO, TOWER i ich faz przedłużonych	Long-term disability outcomes in teriflunomide-treated patients in TEMSO and TOWER: An EDSS and FSS categorical analysis	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:903
127.	Comi G. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań TEMSO, TOWER i ich faz przedłużonych	Effect of teriflunomide on lymphocyte counts and infections over the long-term in the pooled TEMSO and TOWER extension studies	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:370-371
128.	Reder A.T. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badań FREEDOMS, FREEDOMS II	Long-term effect of fingolimod on disability: 8-year disease outcomes by EDSS categories	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:625-626
129.	Fox R.J. 2017	Metodyka	Brak ocenianych PK	Lymphocyte decline and reconstitution after discontinuation in patients with severe, prolonged lymphopenia treated with delayed-release dimethyl fumarate	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:371
130.	Boyko A. 2017	Metodyka	Brak ocenianych PK	Efficacy and safety of generic glatiramer acetate TimexonR: Results of the 12-month extension of BCD-063-1 international double-blind randomized placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of TimexonR in comparison with CopaxoneR	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:340

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
131.	Freedman M. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania Teri in MS	Long-term disability outcomes in patients treated with teriflunomide for up to 14 years: Group-and patient-level data from the phase 2 extension study	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:637-638
132.	Vermersch P. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań TEMSO, TOWER i ich faz przedłużonych	Baseline characteristics and long-term disability outcomes: Subgroup analysis of the TEMSO and TOWER core and extension studies	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:629-630
133.	Newsome S.D. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania ADVANCE	Peginterferon beta-1a improves clinical and radiological disease outcomes in patients who are newly diagnosed with relapsing multiple sclerosis: Subgroup analysis of ADVANCE	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:314
134.	Gold R. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań DEFINE, CONFIRM, ENDORSE i ich faz przedłużonych	Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Eight-year follow-up of an integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:313-314
135.	Sormani M.P. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania PRISMS	Disease activity as assessed by the MAGNIMS Score predicts long-term clinical disease activity free status and disability progression in patients treated with subcutaneous interferon beta-1a	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:387
136.	Boyko A. 2017	Metodyka	Okres leczenia 16 tygodni	The efficacy and safety of the biosimilar interferon beta-1a Teberif® in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from a comparative international multicenter double-blind placebo-controlled randomized phase III study	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:863-864
137.	Cree B. 2017	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania TRANSFORMS	Confirmed disability improvement in patients treated with fingolimod in phase 3 and extension trial programmes for up to 96 months	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:322
138.	Comi 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza do badań dla TFN i ich faz przedłużonych	Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions.	Mult Scler Relat Disord. 2016 Jan;5:97-104.
139.	O'Connor P. 2016	Metodyka	Faza przedłużona do badania TEMSO	Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study.	Neurology. 2016 Mar 8;86(10):920-30.
140.	Giovannoni 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań CONFIRM, DEFINE	Delayed-release dimethyl fumarate and disability assessed by the Multiple Sclerosis Functional Composite: Integrated analysis of DEFINE and CONFIRM.	Mult Scler J Exp Transl Clin. 2016 Feb 19;2:2055217316634111.
141.	Gold 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań CONFIRM, DEFINE i ich faz przedłużonych	Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies.	Neurol Ther. 2016 Jun;5(1):45-57.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
142.	Maurer 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań TEMSO, TOWER	Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies.	Mult Scler Relat Disord. 2016 May;7:33-40.
143.	Selmaj 2017	Metodyka	Faza przedłużona do badania GATE	Switching from branded to generic glatiramer acetate: 15-month GATE trial extension results.	Mult Scler. 2017 Dec;23(14):1909-1917.
144.	Gopal 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań CONFIRM, DEFINE	Evidence of activation of the Nrf2 pathway in multiple sclerosis patients treated with delayed-release dimethyl fumarate in the Phase 3 DEFINE and CONFIRM studies.	Mult Scler. 2017 Dec;23(14):1875-1883.
145.	Arnold 2017	Metodyka	Faza przedłużona do badania ADVANCE	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.	BMC Neurol. 2017 Feb 10;17(1):29.
146.	Traboulsee 2016	Metodyka	Faza przedłużona badania PRISMS	Prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis.	Mult Scler J Exp Transl Clin. 2016 Sep 6;2:2055217316666406.
147.	Arnold 2017	Metodyka	Faza przedłużona do badania ADVANCE	Peginterferon beta-1a reduces the evolution of MRI lesions to black holes in patients with RRMS: a post hoc analysis from the ADVANCE study.	J Neurol. 2017 Aug;264(8):1728-1734.
148.	Fox 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań CONFIRM, DEFINE	Efficacy and Tolerability of Delayed-release Dimethyl Fumarate in Black, Hispanic, and Asian Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Post Hoc Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM.	Neurol Ther. 2017 Dec;6(2):175-187.
149.	Lublin 2017	Metodyka	Faza przedłużona do badania CombiRX	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 Nov;18:95-102.
150.	Miller 2017	Metodyka	Faza przedłużona badań dla RFN	Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience.	Ther Adv Neurol Disord. 2017 Dec;10(12):381-396.
151.	Goodin D.S. 2016	Metodyka	Abstrakt do fazy przedłużonej badania dla IFNβ1b	Evaluation of the NEDA (No Evidence of Disease Activity) measure for predicting long-term outcomes from the pivotal trial of interferon beta-1b in multiple sclerosis	Neurology. 2016;87:e22
152.	Coyle P. 2017	Metodyka	Abstrakt do analizy zbiorczej badań dla PegIFNβ i IFNβ1a sc	SC peginterferon beta-1a every 2 weeks demonstrated better clinical outcomes than SC interferon beta-1a TIW in patients with RMS, using a matching-adjusted comparison of 5 Phase 3 trials	Neurology. 2017;88:
153.	Newsome S. 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla TFN i PegIFNβ	Peginterferon beta-1a demonstrated better clinical outcomes than teriflunomide in patients with relapsing ms, using a matching-adjusted comparison of phase 3 trials	Neurology. 2017;88:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
154.	Comi G. 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla ALEM i OCRE	Comparative clinical efficacy of alemtuzumab and ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Number needed to treat analyses	European Journal of Neurology. 2017;24:492
155.	Saida T. 2016	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej	Placebo-controlled Phase 3 study of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing multiple sclerosis from Asia-Pacific and other countries	Multiple Sclerosis. 2016;22:280
156.	Pfeuffer S. 2017	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej	Efficacy and safety of alemtuzumab versus fingolimod in RRMS patients after switch from natalizumab: A retrospective analysis	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:334-335
157.	You X. 2016	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej	Effectiveness of intramuscular interferon beta-1a in four recent phase 3 trials compared with its registration trial: A literature update	Multiple Sclerosis. 2016;22:415-416
158.	Bhargava P. 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	An update on the evidence base for peginterferon $\beta$ 1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2016;9:483-490
159.	Montalban X. 2017	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej	Alemtuzumab post authorization safety study (PASS) study design: Evaluating the long-term safety profile of alemtuzumab in patients with RRMS	European Journal of Neurology. 2017;24:320
160.	Moiola L. 2017	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej	"real-life" outcomes in a monocentric cohort of highly active multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:339-340
161.	Vinjam M. 2017	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej	Patient reported quality of life and disability measures in the West Yorkshire multiple sclerosis treatment programme	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:932
162.	Maciejek Z. 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Peginterferon beta-1a - A new form of interferon beta-1a	Aktualności Neurologiczne. 2015;15:135-138
163.	Zhang 2017	Typ publikacji	Protokół do przeglądu systematycznego dla alemtuzumabu (brak publikacji pełnotekstowej)	Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis.	Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 27;11:CD010968.
164.	Tsivgoulis G. 2015	Typ publikacji	Przeгляд systematyczny (brak wyników dla ocenianej interwencji)	The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis	PLoS ONE. 2015;10:
165.	Li R. 2017	Typ publikacji	Przeгляд systematyczny (ocena wpływu płci na odpowiedź na leczenie)	Sex differences in outcomes of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A systematic review	Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2017;12:23-28
166.	He 2016	Typ publikacji	Przeгляд systematyczny (brak ocenianej interwencji)	Teriflunomide for multiple sclerosis.	Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 22;3:CD009882.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
167.	Barkhof F. 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis	Multiple Sclerosis. 2014;20:1704-1713
168.	Sormani M.P. 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Fingolimod effect on brain volume loss independently contributes to its effect on disability	Multiple Sclerosis. 2015;21:916-924
169.	Belachew S. 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Effect of natalizumab on progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSSPlus in AFFIRM	Multiple Sclerosis. 2015;21:822
170.	Belachew S. 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Quantifying the effect of natalizumab on the total disability burden of MS patients in AFFIRM using an exploratory area under the curve analysis	Multiple Sclerosis. 2015;21:807
171.	Scolding N. 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Patient-reported outcomes and disability in multiple sclerosis	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2015;86:
172.	Li D. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Predictive value of 6-month T2 and enhancing lesions among patients with RRMS receiving interferon $\beta$ -1a subcutaneously thrice weekly or placebo: Post hoc analyses of PRISMS data	Neurology. 2016;86:
173.	Brown R.A. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	MTR recovery in brain lesions in the BECOME study of glatiramer acetate vs interferon $\beta$ -1b	Neurology. 2016;87:905-911
174.	Singer B. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Alemtuzumab significantly improves disability in patients with active relapsing-remitting MS and an inadequate response to prior therapy as assessed using a novel, composite measure: Confirmed disability improvement-plus: Results from CARE-MS II	Multiple Sclerosis. 2016;22:281-282
175.	Cohen J. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Long-term efficacy of fingolimod treatment in relapsing-remitting patients who did not respond to interferon treatment	Multiple Sclerosis. 2016;22:635
176.	Coyle P.K. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Early MRI Lesions as a predictor for longer term disease activity among patients with RRMS receiving IFN $\beta$ -1a SC tiw or IFN $\beta$ -1a IM qw: Post hoc analyses of EVIDENCE	Multiple Sclerosis. 2016;22:803
177.	Yin G. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Effect of oral fingolimod treatment on brain volume loss in patients with relapsing remitting multiple sclerosis estimated using Bayesian methodology	Neurology. 2017;88:
178.	Alexander J. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Predictors of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) During the glatiramer acetate lowfrequency administration (GALA) study	Neurology. 2017;88:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
179.	Kuhle J. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Serum and CSF neurofilament light levels predict long-term outcomes in multiple sclerosis patients	Neurology. 2017;88:
180.	Repovic P. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Short and long-term predictors of relapses or disability worsening in patients with multiple sclerosis in the phase 3 TRANSFORMS study	Neurology. 2017;88:
181.	Thomas F. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Comparison of treatment retention and efficacy outcomes with fingolimod, interferons and glatiramer acetate in PREFERMS	Neurology. 2017;88:
182.	Williamson E. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Efficacy of interferon $\beta$ -1a subcutaneously three times weekly according to baseline EDSS/duration, EDSS, and MSSS subgroups: Post Hoc analysis of PRISMS data	Neurology. 2017;88:
183.	Fisher 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Effect of intramuscular interferon beta-1a on gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A retrospective analysis.	Mult Scler. 2016 Apr;22(5):668-76.
184.	Fox 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients.	J Neurol Sci. 2016 Apr 15;363:188-94.
185.	Schippling 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial.	J Neurol. 2016 Jul;263(7):1418-26.
186.	Naismith R.T. 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	An open-label, two-arm, randomised study to characterise flu-like symptoms in relapsing multiple sclerosis patients transitioning to peginterferon beta-1a (ALLOW): Interim analysis results	Multiple Sclerosis. 2015;21:818-819
187.	Eraly S. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Peginterferon beta-1a is effective in RRMS regardless of pretreatment expression of interferon signature genes: Results from a sub-study of ADVANCE	Multiple Sclerosis. 2016;22:619-620
188.	Ziemssen T. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Impact of alemtuzumab on work capacity based upon evidence from the CARE-MS II study	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:902
189.	Bovis F. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	An application of a novel statistical approach to predict patient-specific treatment responses to DMTs based on a continuous score	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:386
190.	Calabresi P.A. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Temporal variability profile of serum neurofilament light levels in multiple sclerosis patients	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:24-25
191.	Radue E- 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Teriflunomide slows brain volume loss in relapsing multiple sclerosis: a structural image evaluation using normalization of atrophy-Analysis of the tempo magnetic resonance imaging data set	Multiple Sclerosis. Conference: 2nd MENACTRIMS Congress 2016. Amman Jordan.
192.	Radue E.-W. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Teriflunomide slows brain volume loss in relapsing MS: A siena analysis of the TEMSO MRI dataset	Multiple Sclerosis. 2016;22:405



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
193.	Sormani M.P. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Predicting treatment response to teriflunomide in the TEMSO study using the modified Rio score	Neurology. 2016;86:
194.	You X. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Peginterferon beta-1a reduces conversion of MRI lesions to black holes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	Neurology. 2016;86:
195.	Arnold D. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	T2 and Gd+ lesion conversion to chronic T1 black holes is correlated with worse outcomes in patients with RRMS in the ADVANCE study	European Journal of Neurology. 2016;23:194
196.	Freedman M.S. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Teriflunomide is effective in reducing brain volume loss in previously treated patients: A subgroup analysis of TEMSO SIENA data	Multiple Sclerosis. 2016;22:362-363
197.	Thangavelu K. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Effect of teriflunomide on relapse and disability worsening: An analysis of the TOWER Study with 2 years of treatment	Multiple Sclerosis. 2016;22:360-361
198.	Radue E.-W. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Teriflunomide slows BVL in relapsing MS	Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation. 2017;4:
199.	Sprenger T. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Bmrain volume loss correlates with long-term disability worsening in patients with MS: SIENA analysis of TEMSO MRI data	Neurology. 2017;88:
200.	Cutter G. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Effect of fingolimod 0.5 mg/day vs placebo on two newly developed expanded disability status scale (EDSS) subscales for relapsing-remitting MS patients: EDSS factor analysis	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:655-656
201.	Cofield S.S. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Self-reported smoking status associated with clinical disease worsening in CombiRx	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:164-165
202.	Veneziano A. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Higher medication satisfaction and treatment adherence in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with glatiramer acetate 40 mg/ml three-times weekly compared with 20 mg/ml daily: 6-month results of the CONFIDENCE study	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:641-642
203.	Durelli L. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Six year prospective immunological study of alemtuzumab treated patients: Identification of markers of the clinical response	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:899
204.	Hunter S.F. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Radiological and cognitive outcomes among patients randomized to interferon beta, glatiramer acetate or fingolimod in PREFERMS	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:874-875
205.	Petracca M. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Baseline cerebellar volume predicts subsequent clinical disability in multiple sclerosis: MRI findings from the CombiRx trial	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:300-301
206.	Repovic P. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Long-term predictors of disability worsening in patients with multiple sclerosis in the phase 3 TRANSFORMS study	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:736-737

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
207.	Newsome 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	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 Sep;263(9):1778-87.
208.	White 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Incidence, characterization, and clinical impact analysis of peginterferon beta1a immunogenicity in patients with multiple sclerosis in the ADVANCE trial.	Ther Adv Neurol Disord. 2016 Jul;9(4):239-49.
209.	Kappos L. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Association of MS disease duration, disability worsening, and brain volume loss: SIENA analysis of TEMSO MRI data	Multiple Sclerosis. 2016;22:802-803
210.	Sormani M.P. 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Utilizing brain volume loss as an additional predictor of longterm treatment outcomes: Analysis of TEMSO MRI SIENA data	Multiple Sclerosis. 2016;22:364
211.	Freedman M.S. 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Teriflunomide is effective in reducing brain volume loss in previously treated patients: A subgroup analysis of TEMSO SIENA data	Neurology. 2017;88:
212.	Hang 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Analysis of peginterferon beta-1a exposure and Gd-enhanced lesion or T2 lesion response in relapsing-remitting multiple sclerosis patients.	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2016 Aug;43(4):371-83.

**Tabela 104.****Publikacje uwzględnione w przeglądzie Huelin 2017 wykluczone w toku analizy (publikacje niespełniające kryteriów włączenia niniejszej analizy)**

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	Coles 2009	Metodyka	Faza przedłużona badania CAMMS223 (4 lata)	Alemtuzumab treatment benefit is durable: primary efficacy outcomes of CAMMS223 at 4 years.	Mult Scler. 2009;15:S277.
2.	Wingerchuk 2010	Populacja	Populacja „highly active” bez wcześniejszego leczenia	Efficacy of alemtuzumab in highly active relapsingremitting multiple sclerosis patients in the CAMMS223 trial.	Multiple Sclerosis. 2010;16(10):S141.
3.	Wynn 2010	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Disability progression-free efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients in the CAMMS223 trial.	Multiple Sclerosis. 2010;16(10):S140.
4.	Twyman 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania CAMMS223 (5 lat)	More alemtuzumab relapsing-remitting multiple sclerosis patients are free of clinical disease activity at five years.	American Academy of Neurology Annual Meeting; 2011; Honolulu, Hawaii.
5.	Twyman 2010	Metodyka	Faza przedłużona badania CAMMS223 (4 lata)	Durable efficacy of alemtuzumab treatment: clinical efficacy at four years.	CMSC. 2010:Ab. S136.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
6.	Cascione 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Alemtuzumab positively affects disability outcomes using a one-year-sustained criterion for relapsing-remitting multiple sclerosis patients in CAMMS223.	American Academy of Neurology Annual Meeting; 2011; Honolulu, Hawaii.
7.	Boyko 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania CAMMS223 (6 lat)	Alemtuzumab's durable efficacy in multiple sclerosis four years after last treatment cycle.	Multiple Sclerosis 2011;17(10):S419.
8.	Coles 2010	Metodyka	Faza przedłużona badania CAMMS223 (5 lat)	Alemtuzumab long-term safety and efficacy: Five years of the CAMMS223 trial.	Multiple Sclerosis. 2010;16(10):S134-S135.
9.	Wray 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Alemtuzumab improves disability on MSFC and visual function in CARE-MS I.	CMSC. 2012:Ab. DX91.
10.	Coles 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS I (4 lata)	Efficacy and safety of alemtuzumab in treatment-naive patients with relapsing-remitting MS: four-year follow-up of the CARE-MS I study.	Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting 2014; Boston, MA, USA.
11.	Compston 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS I (4 lata)	Durable Effect of Alemtuzumab on Clinical Outcomes in Treatment-Naive Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients: Four-Year Follow-up of CAREMS I.	67th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Washington, DC, USA. April 18-25, 2015. Neurology. 2015;84(14 suppl):S4.007.
12.	Fernandez 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS I (4 lata)	Alemtuzumab Has a Durable Effect on Disability Improvement in Treatment-Naive Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 4-Year Follow-up of CARE-MS I	1st Congress of the European Academy of Neurology2015; Berlin, Germany.
13.	Hartung 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS I (3 lata)	Durable improvement in clinical outcomes with alemtuzumab following switch from subcutaneous interferon beta-1a in treatment-naive patients with active RRMS: three-year follow-up of the CARE-MS I extension study.	31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)2015; Barcelona, Spain.
14.	Havrdova 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS I (5 lat)	Durable efficacy of alemtuzumab on clinical outcomes over 5 years in treatment-naive patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis with most patients not receiving treatment for 4 years: CARE-MS I extension study.	31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)2015; Barcelona, Spain.
15.	Krieger 2014	Populacja	Populacja „highly active” bez wcześniejszego leczenia	Alemtuzumab reduces disease activity in treatment-naive patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis.	2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting2014; Boston, MA, USA.
16.	Wiendl 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania CAMMS223 (3 lata)	Durable reduction of disability with alemtuzumab in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year follow-up of the CAREMS I study.	ENS-EFNS Joint Congress of European Neurology2014; Istanbul, Turkey.
17.	Fox 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed on prior therapy.	CMSC. 2012:Ab. DX92

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
18.	Cohen 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (3 lata)	Durable improvement in clinical outcomes with alemtuzumab following switch from subcutaneous interferon beta-1a in patients with active RRMS: three-year follow-up of the CARE-MS II extension study.	31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)2015; Barcelona, Spain.
19.	Fox 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (4 lata)	Improvement in Clinical Outcomes Following Switch From Subcutaneous Interferon Beta1a to Alemtuzumab: CAREMS II Extension Study.	67th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Washington, DC, USA. April 18-25, 2015. Neurology. 2015;84(14 suppl):P7.278.
20.	Fox 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (4 lata)	Durable efficacy of alemtuzumab on clinical outcomes over 5 years in CARE-MS II with most patients free from treatment for 4 years.	31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)2015; Barcelona, Spain.
21.	Giovannoni 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (3 lata)	Sustained Improvement in Disability Outcomes with Alemtuzumab in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Who Participated in CAREMS II: Three-year Follow-up.	66th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Philadelphia, PA, USA. April 26-May 3, 2014. Neurology. 2014;82(10 suppl):P3.165.
22.	Giovannoni 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Alemtuzumab Improves Sustained Accumulation of Disability Outcomes Using the SAD-Plus Assessment in RRMS Patients with Inadequate Efficacy Response to Prior Therapy.	2015 CMSC Annual Meeting 2015; Indianapolis, IN, USA.
23.	Hartung 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (4 lata)	Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with relapsing-remitting MS who relapsed on prior therapy: four-year follow-up of the CARE-MS II study.	Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting2014; Boston, MA, USA
24.	Hartung 2013	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (3 lata)	Reduction of disability with alemtuzumab in relapsing remitting multiple sclerosis patients who participated in CARE-MS II: Three year follow-up.	29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Copenhagen, Denmark. October 2-5, 2013. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(11 suppl):Abstract 34072.
25.	Havrdova 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (4 lata)	Durable Effect of Alemtuzumab on Clinical Outcomes in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Relapsed on Prior Therapy: 4-Year Follow-up of CARE MS II.	67th American Academy of Neurology (AAN) Annual
26.	Kieseier 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (4 lata)	Improvement in relapse outcomes following switch from subcutaneous interferon beta-1a to alemtuzumab: CARE-MS II extension study.	31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)2015; Barcelona, Spain.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
27.	LaGanke 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (4 lata)	Durable effect of alemtuzumab on disability improvement in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on a prior therapy.	67th AAN Annual Meeting 2015; Washington, DC, USA.
28.	Montalban 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Alemtuzumab improves disability outcomes versus subcutaneous interferon beta-1a in CARE-MS I and II patients with active relapsing multiple sclerosis using the novel SAD-plus endpoint.	31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)2015; Barcelona, Spain.
29.	Singer 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania CARE-MS II (3 lata)	Durable Efficacy of Alemtuzumab in Patients With Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Relapsed on a Prior Therapy.	67th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting, Washington, DC, USA. April 18-25, 2015. Neurology. 2015;84(14 suppl):P7.269.
30.	Havrdova 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Clinical outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 study.	ENS. 2012.
31.	Havrdova 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis) study.	ENS. 2012.
32.	Phillips 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Analyses from the CONFIRM study.	Neurology. 2012;78(1).
33.	Phillips 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Safety and tolerability of BG-12 in the phase 3 CONFIRM study.	CMSC. 2012:Ab. DX31.
34.	Selmaj 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Safety and Tolerability of BG-12 in the Phase 3 DEFINE Trial in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.	5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2011; Amsterdam, The Netherlands.
35.	Calabresi 2010	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Oral Fingolimod (FTY720) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): 2-Year Efficacy Results of the Phase III FREEDOMS I Trial.	135th Annual Meeting: American Neurological Association2010.
36.	Von Rosenstiel 2010	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Clinical outcomes in subgroups of patients treated with fingolimod (FTY720) or placebo: 24-month results from FREEDOMS.	Multiple Sclerosis. 2010;16(10):S143.
37.	O'Connor 2012	Metodyka	Faza przedłużona badania FREEDOMS	Phase III FREEDOMS study extension: long-term safety of fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis.	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2012:Abstract No. P523.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
38.	Kappos 2012	Metodyka	Faza przedłużona badania FREEDOMS	Long-term efficacy and safety of fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the extension of the phase III FREEDOMS study.	Neurology. 2012;78(1).
39.	Kappos 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania FREEDOMS	Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial.	Neurology. Apr 14 2015;84(15):1582-1591.
40.	Kappos 2013	Metodyka	Faza przedłużona badania FREEDOMS II	Long-term efficacy of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 FREEDOMS II extension study.	29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)2013;
41.	Khatri 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania TRANSFORMS	Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study.	Lancet Neurol. Jun 2011;10(6):520-529.
42.	Hartung 2010	Metodyka	Faza przedłużona badania TRANSFORMS	Sustained benefit of continuous therapy with oral fingolimod 0.5 mg or 1.25 mg as compared to switching to fingolimod after one year of treatment with interferon beta-1a in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Results of the TRANSFORMS study.	Multiple Sclerosis. 2010;16(10):S282-S283.
43.	Cohen 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania TRANSFORMS	The benefits of fingolimod (FTY720) in patients with active multiple sclerosis despite previous treatment: phase 3 results from TRANSFORMS and the TRANSFORMS extension.	American Academy of Neurology Annual Meeting; 2011; Honolulu, Hawaii.
44.	Hartung 2012	Metodyka	Faza przedłużona badania TRANSFORMS	Long-term safety data from the extension of the phase III TRANSFORMS study of fingolimod versus interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4.5 year follow-up.	ENS. 2012.
45.	Khatri 2012	Metodyka	Faza przedłużona badania TRANSFORMS	Long-term efficacy data from the extension of the phase III TRANSFORMS study of fingolimod versus interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4.5 year follow-up.	ENS. 2012.
46.	Cutter 2012	Metodyka	Faza przedłużona badania TRANSFORMS	Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS.	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2012:Abstract No. P909.
47.	Montalban 2012	Metodyka	Faza przedłużona badania TRANSFORMS	Long-term comparison of fingolimod with interferon-beta-1a: results of 4.5-year follow-up from the extension phase III TRANSFORMS study.	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2012:Abstract No. P517.
48.	Montalban 2013	Metodyka	Faza przedłużona badania TRANSFORMS	Long term efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis previously treated with interferon beta-1a or disease modifying therapies: a post-hoc analysis of the TRANSFORMS 4.5 year extension study.	23rd ENS Meeting 20132013; Barcelona, Spain.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
49.	Montalban 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Effect of fingolimod versus interferonbeta1a on no evidence of disease activity or worsening (NEDA4) in the TRANSFORMS study (P4.001).	Paper presented at: 67th AAN Annual Meeting 2015; Washington, DC, USA.
50.	Kira 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania Japanese Phase II Study	Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: Results of a 12-month, phase 2 extension study.	5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2011; Amsterdam, The Netherlands.
51.	Kira 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania Japanese Phase II Study	Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: results of a 12-month, phase 2 extension study.	Multiple Sclerosis. 2011;17(10):S193.
52.	Saida 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: Results of a 6-month, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study.	Multiple Sclerosis. 2011;17(10):S418-S419.
53.	Wolinsky 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	The CombiRx trial: a multi-center, double-blind, randomized study comparing the combined use of interferon beta-1a and glatiramer acetate to either agent alone in participants with relapsing remitting multiple sclerosis - clinical and MRI outcomes.	AAN 2012.
54.	Wolinsky 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	The CombiRx trial: a multicenter, double-blind, randomized study comparing the combined use of interferon beta-1a and glatiramer acetate to either agent alone in participants with relapsing remitting multiple sclerosis - MRI outcomes.	AAN 2012.
55.	Cutter 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	EDSS changes and progression in the CombiRx randomized clinical trial: 3-year results.	ECTRIMS 2012.
56.	Bashir 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Clinical Outcomes and MS Diagnosis Criteria in the Combirx Trial.	2013 CMSC Annual Meeting 2013; Orlando, FL, USA.
57.	Lublin 2013	Metodyka	Faza przedłużona badania CombiRX	EDSS Changes in CombiRx: Blinded, 7-Year Extension Results for Progression and Improvement.	65th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. San Diego, CA, USA. March 16 to 23, 2013. Neurology. 2013;80(7 suppl):P04.121.
58.	Lublin 2013	Metodyka	Faza przedłużona badania CombiRX	Relapse Activity in the CombiRx Trial: Blinded, 7-Year Extension Results.	65th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. San Diego, CA, USA. March 16 to 23, 2013. Neurology. 2013;80(7 suppl):S01.002.
59.	Ge 1996	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment.	Neurology. Feb 22 2000;54(4):813-817.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
60.	Johnson 1996	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Management of relapsing/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone).	Mult Scler. Jul 1996;1(6):325-326.
61.	Johnson 1998	Metodyka	Faza przedłużona badania Copolymer 1 MS Study Group	Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group.	Neurology. Mar 1998;50(3):701-708.
62.	Johnson 2000	Metodyka	Faza przedłużona badania Copolymer 1 MS Study Group	Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group.	Mult Scler. Aug 2000;6(4):255-266.
63.	Johnson 2003	Metodyka	Faza przedłużona badania Copolymer 1 MS Study Group	Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial.	Mult Scler. Dec 2003;9(6):585-591.
64.	Wolinsky 2001	Metodyka	Faza przedłużona badania Copolymer 1 MS Study Group	Multiple Sclerosis Study G, the MRIAC. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center.	Mult Scler. Feb 2001;7(1):33-41.
65.	Ford 2006	Metodyka	Faza przedłużona badania Copolymer 1 MS Study Group	A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients.	Mult Scler. Jun 2006;12(3):309-320.
66.	Ford 2010	Metodyka	Faza przedłużona badania Copolymer 1 MS Study Group	Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate.	Mult Scler. Mar 2010;16(3):342-350.
67.	Ford 2012	Metodyka	Faza przedłużona badania Copolymer 1 MS Study Group	Clinical course of multiple sclerosis patients on long-term glatiramer acetate therapy with high pretreatment EDSS scores.	AAN. 2012:Poster: P05.091.
68.	Ford 2013	Metodyka	Faza przedłużona badania Copolymer 1 MS Study Group	Twenty years of continuous treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate 20mg daily: long-term clinical results of the US open-label extension study.	29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 18th Annual Conference of Rehabilitation in MS2013; Copenhagen, Denmark.
69.	Rovaris 2007	Metodyka	Faza przedłużona badania European/Canadian GA Study	Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial.	Mult Scler. May 2007;13(4):502-508.
70.	Khan 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania GALA	24-Month Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 40mg/1mL 3 Times Weekly: Open-label Extension Study of the GALA Trial in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.	66th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Philadelphia, PA, USA. April 26-May 3, 2014. Neurology. 2014;80(10 suppl):S31.003.



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
71.	Khan 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania GALA	Efficacy and safety of a three-times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-frequency Administration (GALA) open-label extension study.	67th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Washington, DC, USA. April 18-25, 2015. Neurology. 2015;84(14 suppl):P7.273.
72.	Khan 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Efficacy of Glatiramer Acetate 40mg Injection Three Times Weekly.	CMSC Annual Meeting 2013; Orlando, FL, USA.
73.	Khan 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania GALA	Efficacy and safety of a three-times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the glatiramer acetate low-frequency administration (GALA) open-label extension study.	31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015; Barcelona, Spain.
74.	Cohen 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania GATE	Switching from branded to generic glatiramer acetate: two-year clinical data from the GATE trial further support the continued efficacy and tolerability of generic glatiramer acetate.	31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015; Barcelona, Spain.
75.	Sandberg-Wollheim 2007	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study.	J Neurol. Jan 2005;252(1):8-13.
76.	Schwid 2005	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study.	Arch Neurol. May 2005;62(5):785-792.
77.	Bermel 2010	Metodyka	Faza przedłużona badania MSCRG	Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 15-year follow-up study.	Multiple Sclerosis. 2010;16(5):588-596.
78.	Uitdehaag 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania PRISMS	Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study.	Ther Adv Neurol Disord. Jan 2011;4(1):3-14.
79.	PRISMS Study Group 2001	Metodyka	Faza przedłużona badania PRISMS	PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS.	Neurology. Jun 26 2001;56(12):1628-1636.
80.	Knobler 1993	Komparator	Niezgodny komparator (interferon podawany w dawce niezgodnej z ChPL)	Systemic recombinant human interferon-β treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up	JOURNAL OF INTERFERON RESEARCH 13:333-340 (1993)
81.	Coyle 2009	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Efficacy of subcutaneous interferon b-1a in patients with early-stage multiple sclerosis enrolled in the Prevention of Relapses and Disability by Interferon B-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis study: results of a post hoc analysis.	2009:S236.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
82.	Singer 2009	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Efficacy of interferon b-1a 44 mcg subcutaneous in two relapsing multiple sclerosis patient cohorts by baseline expanded disability status scale score.	J Neurol. 2009;256.
83.	Gold 2005	Metodyka	Faza przedłużona badania PRISMS	The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study.	Eur J Neurol. Aug 2005;12(8):649-656.
84.	Kappos 2006	Metodyka	Faza przedłużona badania PRISMS	Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS.	Neurology. Sep 26 2006;67(6):944-953.
85.	Oger 2005	Metodyka	Faza przedłużona badania PRISMS	Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study.	J Neurol Sci. Oct 15 2005;237(1-2):45-52.
86.	Kappos 2012	Metodyka	Faza przedłużona badania PRISMS	Cumulative dose-effect of up to 15 years of subcutaneous interferon beta-1a on clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analysis of patients from the PRISMS study.	ENS. 2012.
87.	Cascione 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania PRISMS	Early and Consistent Reduction in Relapses among Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Subcutaneous Interferon Beta1a: A Post-Hoc Analysis of PRISMS Data.	66th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Philadelphia, PA, USA. April 26-May 3, 2014. Neurology 2014;82(10 suppl):P3.182.
88.	Kappos 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania PRISMS	Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. Nov 2015;86(11):1202-1207.
89.	Kieseier 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania ADVANCE	Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE.	Mult Scler. Jul 2015;21(8):1025-1035.
90.	Calabresi 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania ADVANCE	Clinical efficacy of peginterferon beta-1a in relapsingremitting multiple sclerosis: 2-year data from the phase 3 ADVANCE study.	Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting2014; Boston, MA, USA.
91.	Deykin 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania ADVANCE	Interim Analysis of 2-year Clinical Efficacy and Safety of Peginterferon Beta-1a in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data from the Pivotal Phase 3 ADVANCE Study.	65th AAN Annual Meeting2014; Philadelphia, PA, USA.
92.	Kieseier 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Safety and tolerability of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year data from the ADVANCE study.	Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting2014; Boston, MA, USA.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
93.	Kieseier 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Safety and tolerability of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from the pivotal phase 3 ADVANCE study.	29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Copenhagen, Denmark. October 2–5, 2013. Multiple Sclerosis Journal 2013;19(11 suppl):ePoster 34541.
94.	Arnold 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania ADVANCE	Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and freedom from measured disease activity: 2-year results from the phase 3 ADVANCE study.	Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting2014; Boston, MA, USA.
95.	Ebers 2010	Metodyka	Faza przedłużona badania IFNβ MS Study	Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. Aug 2010;81(8):907-912.
96.	Reder 2010	Metodyka	Faza przedłużona badania IFNβ MS Study	Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS.	Neurology. Jun 8 2010;74(23):1877-1885.
97.	Reder 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania IFNβ MS Study	Clinical Outcomes for Interferon Beta-1b Versus Placebo, 21 Years Following Randomization.	5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2011; Amsterdam, The Netherlands.
98.	Munschauer 2009	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Natalizumab improves disability on the Multiple Sclerosis Functional Composite in a randomised, double-blind, placebo-controlled study of patients with relapsing multiple sclerosis.	Mult Scler. 2009;15:s124.
99.	Rudick 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	No evident disease activity (NEDA) in the AFFIRM study: association with brain atrophy and functional outcomes.	European Journal of Neurology. 2014;21(Suppl 1):451.
100.	Hauser 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Week 144 Results of a Phase II, Randomized, Multicenter Trial Assessing the Safety and Efficacy of Ocrelizumab in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	65th AAN Annual Meeting 2013; San Diego, CA, USA.
101.	Confavreux 2012	Metodyka	Faza przedłużona badania Teri in MS	Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years.	Mult Scler. Feb 7 2012.
102.	Li 2010	Metodyka	Faza przedłużona badania Teri in MS	Long-term brain MRI and clinical assessments of teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis: extension of a phase II study.	Multiple Sclerosis. 2010;16(10):S142.
103.	Confavreux 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania Teri in MS	Long-term safety and tolerability of teriflunomide in multiple sclerosis: 9-year follow-up of a phase II study.	Multiple Sclerosis. 2011;17(10):S409-S410.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
104.	Li 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania Teri in MS	Efficacy of teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: Phase II extension study with 8-year follow-up.	Multiple Sclerosis. 2011;17(10):S183-S184.
105.	Kremenchutzky 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania Teri in MS	12-Year Clinical Efficacy and Safety Data for Teriflunomide: Results from a Phase 2 Extension Study.	67th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Washington, DC, USA. April 18-25, 2015. Neurology. 2015;84(14 suppl):P7.223.
106.	Comi 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania TEMSO	Extension of a phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in multiple sclerosis with relapses: Safety outcomes with up to 4 years of follow-up.	Multiple Sclerosis. 2011;17(10):S182-S183.
107.	O'Connor 2011	Metodyka	Faza przedłużona badania TEMSO	Extension of a phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in multiple sclerosis with relapses: Clinical and MRI data 5 years after initial randomisation.	Multiple Sclerosis. 2011;17(10):S414-S415.
108.	Freedman 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania TEMSO	Safety and Efficacy of Teriflunomide for up to 9 Years in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: Update of the TEMSO Extension Trial.	Neurology. 2014;82(10 suppl):P3.150.
109.	Freedman 2014	Metodyka	Faza przedłużona badania TEMSO	Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing forms of multiple sclerosis in the TEMSO extension trial.	Multiple Sclerosis Journal 2013;19(11 suppl):ePoster 34024.
110.	Wolinsky 2015	Metodyka	Faza przedłużona badania TEMSO	Efficacy of teriflunomide treatment in achieving no evidence of disease activity in the TEMSO long-term extension study.	31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)2015; Barcelona, Spain.
111.	Devonshire 2011	Brak dostępu do publikacji	-	Fingolimod (FTY720) reduces the risk of 3-month confirmed disability progression: sub-group analysis from the 24-month FREEDOMS study in relapsing MS.	American Academy of Neurology Annual Meeting; 2011; Honolulu, Hawaii.
112.	Devonshire 2010	Brak dostępu do publikacji	-	Oral fingolimod (FTY720) versus placebo in relapsing-remitting multiple sclerosis: two-year efficacy results of the phase 3 FREEDOMS trial.	CMSC. 2010:Ab. S31
113.	O'Connor 2010	Brak dostępu do publikacji	-	Oral Fingolimod (FTY720) vs Placebo in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 24-Month Safety and Tolerability Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase III Study (FREEDOMS).	American Academy of Neurology Annual Meeting; 2010; Toronto, Canada
114.	Kremenchutzky 2011	Brak dostępu do publikacji	-	Fingolimod Treatment Effect on Relapse Rate: Subgroup Analysis of FREEDOMS.	CMSC; 2011.
115.	Kremenchutzky 2012	Brak dostępu do publikacji	-	Fingolimod efficacy by prior disease-modifying therapy experience: FREEDOMS.	CMSC; 2012.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
116.	Khatri 2011	Brak dostępu do publikacji	-	Fingolimod Treatment Effect on Relapse Rate: Subgroup Analysis of Transforms.	CMSC; 2011
117.	Saida 2012	Brak dostępu do publikacji	-	Phase 2 study of fingolimod efficacy and safety in Japanese patients.	CMSC. 2012:Ab. DX61
118.	Sibley 1996	Brak dostępu do publikacji	-	Clinical Efficacy of Interferon beta-1b in Multiple Sclerosis: The US/Canadian Multicentre Trial Evidence.	Clin Immunother. 1996;5:41-46.
119.	Zhang 2011	Brak dostępu do publikacji	-	A Composite Measure of Multiple Sclerosis Disease Progression in AFFIRM.	American Academy of Neurology Annual Meeting; 2011; Honolulu, Hawaii.
120.	Kremenchutzky 2012	Brak dostępu do publikacji	-	More MS patients remain free from disease activity with teriflunomide versus placebo in TEMSO, a phase III trial.	American Neurological Association. 2012:Abstract No. M1435

**Tabela 105.**  
Badania wykluczone z analizy klinicznej w ramach przeszukania RWD/PS

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	Alroughani 2016	Populacja	Przegląd systematyczny oceniający DMT stosowane podczas ciąży	Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks.	Mult Scler Int. 2016;2016:1034912. doi: 10.1155/2016/1034912. Epub 2016 Dec 18.
2.	Sturm 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Multiple sclerosis: A review of the disease and treatment options	Consultant Pharmacist. 2014;29:469-479
3.	Safavi 2015	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	A systematic review of drugs in late-stage development for the treatment of multiple sclerosis: A focus on oral synthetic drugs	Inflammation and Allergy - Drug Targets. 2015;13:351-366
4.	Riera 2016	Komparator	Brak porównania interwencji z ocenianymi komparatorami	Alemtuzumab for multiple sclerosis	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;
5.	Fortin J 2016	Metodyka	Abstrakt do badania jednoramiennego	Switching from natalizumab to alemtuzumab in patients with RRMS: Real-world experience.	Multiple Sclerosis. Conference: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS 2016. United Kingdom.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
6.	Kelly 2011	Metodyka	Abstrakt do badania jednoramiennego	Is alemtuzumab a safe, Effective treatment choice for patients who fail natalizumab?	European Journal of Neurology. 2011;18:264
7.	Le Page 2013	Metodyka	Abstrakt do badania jednoramiennego	Alemtuzumab as rescue therapy in a cohort of 15 aggressive multiple sclerosis patients previously treated by mitoxantrone: An observational study	Multiple Sclerosis. 2013;19:272-273
8.	Schurmann 2014	Metodyka	Badanie jednoramienne dla FNG	Abnormal rhythms in patients without known cardiac disease after a first dose of fingolimod	Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2014;3:408-412
9.	Durand-Dubief 2015	Metodyka	Opis przypadku	Ischemic stroke with spontaneous multiple cervical artery dissections in a 40-y old woman during a first course of alemtuzumab: Cause or coincidence?	Multiple Sclerosis. 2015;23:699
10.	LaGanke 2016	Metodyka	Abstrakt do protokołu dla badania jednoramiennego	Clinical outcomes of 200 multiple sclerosis patients switching from natalizumab to alemtuzumab in a single United States MS center	Neurology. 2016;86:
11.	Linker 2016	Metodyka	Abstrakt do badania jednoramiennego	Safety and efficacy of alemtuzumab after switching from fingolimod: A german multi-center experience over one year	Neurology. 2016;86:
12.	Pakpoor J 2014	Typ publikacji	Abstrakt do metaanalizy dla ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów RRMS leczonych różnymi terapiami	Is there an increased cancer risk in people with relapsing multiple sclerosis taking cladribine?.	Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2014;20:455
13.	Guo JD 2016	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego	A network meta-analysis comparing alemtuzumab to natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with rapidly evolving severe disease.	Multiple Sclerosis. Conference: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS 2016. United Kingdom.
14.	Johnston B.L. 2006	Typ publikacji	Praca poglądowa	Alemtuzumab and natalizumab: The monoclonal antibody story continues	Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2006;17:327-329
15.	Gea-Banacloche 2007	Typ publikacji	Praca poglądowa	Monoclonal antibody therapeutics and risk for infection	Pediatric Infectious Disease Journal. 2007;26:1049-1052
16.	Rommer P.S. 2008	Typ publikacji	Praca poglądowa	Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis : AAAAn overview	Journal of Neurology. 2008;255:28-35
17.	Cohen J.A. 2009	Typ publikacji	Praca poglądowa	Emerging therapies for relapsing multiple sclerosis	Archives of Neurology. 2009;66:821-828

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
18.	Hartung H.-P. 2009	Typ publikacji	Abstrakt	Monoclonal antibodies	Multiple Sclerosis. 2009;15:S29
19.	Gierach P. 2009	Typ publikacji	Praca poglądowa	Development of new therapies for multiple sclerosis	Aktualności Neurologiczne. 2009;9:132-139
20.	Button T. 2010	Typ publikacji	Praca poglądowa	Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis	Future Neurology. 2010;5:177-188
21.	Comi G. 2010	Typ publikacji	Abstrakt	Monoclonal antibodies	Journal of Neurology. 2010;257:S6-S7
22.	Dalaka M.C. 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Monoclonal antibodies as potential therapies in autoimmune neurological disorders	European Journal of Neurology. 2011;18:6
23.	Hartung H.-P. 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Monoclonal antibodies	European Journal of Neurology. 2012;19:5
24.	Comi G. 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	Disease-modifying treatments for progressive multiple sclerosis	Multiple Sclerosis Journal. 2013;19:1428-1436
25.	Brown J.W.L. 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	Alemtuzumab: Evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis	Drug Design, Development and Therapy. 2013;7:131-138
26.	Ontaneda D. 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	The benefits and risks of alemtuzumab in multiple sclerosis	Expert Review of Clinical Immunology. 2013;9:189-191
27.	Comi G. 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Personalised treatment in MS: Efficacy	Journal of Neurology. 2013;260:S7
28.	Yamout B. 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis	Current Medical Research and Opinion. 2013;29:611-621
29.	Williams T. 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	The outlook for alemtuzumab in multiple sclerosis	BioDrugs. 2013;27:181-189
30.	Curtin F. 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Multiple sclerosis-new chances?	Clinical Therapeutics. 2013;35:e115
31.	Sorensen P.S. 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Is risk stratification possible with the new treatments?	Multiple Sclerosis. 2013;19:54
32.	Fogarty E. 2013	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego	Which drugs are most effective for relapsing remitting multiple sclerosis? A network metaanalysis of disease modifying therapies	Multiple Sclerosis. 2013;19:272
33.	Longbrake E.E. 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	Monoclonal antibodies as disease modifying therapy in multiple sclerosis	Current Neurology and Neuroscience Reports. 2013;13:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
34.	Fogarty E. 2013	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego	Comparing the efficacy of first and second generation disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis	Value in Health. 2013;16:A618
35.	Limmroth V. 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Current and future algorithms	European Neurology. 2014;72:35-38
36.	Coyle P.K. 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Current evaluation of alemtuzumab in multiple sclerosis	Expert Opinion on Biological Therapy. 2014;14:127-135
37.	Fernandez O. 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis	Journal of Inflammation Research. 2014;7:19-27
38.	Weinshenker B.G. 2014	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego	Review: In relapsing-remitting multiple sclerosis, disease-modifying agents reduce annual relapse rates	Annals of Internal Medicine. 2014;160:JC5
39.	Eisele J. 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Multiple sclerosis documentation system MSDS3D-innovative management of patients with multiple sclerosis	Neurology. 2014;82:
40.	Edwards K. 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Safety of using disease-modifying therapy post-alemtuzumab treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the core and extension phases of CAMMS223, care-MS I, and care-MS II studies	Neurology. 2014;82:
41.	Tavazzi E. 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Drug therapy for multiple sclerosis	CMAJ. 2014;186:833-840
42.	Kieseier B.C. 2014	Typ publikacji	Abstrakt	When and how should MS treatment be switched or escalated	Multiple Sclerosis. 2014;20:4
43.	Branger P. 2014	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego	Treatment effect on brain atrophy differs between first and second-line therapies for relapsing-remitting MS: A meta-analytic approach	Multiple Sclerosis. 2014;20:308-309
44.	Jones D.E. 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A review of its clinical pharmacology, efficacy and safety	Expert Review of Clinical Immunology. 2014;10:1281-1291
45.	Jones J.L. 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Mode of action and clinical studies with alemtuzumab	Experimental Neurology. 2014;262:37-43
46.	Havrdova E. 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: Key clinical trial results and considerations for use	Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2015;8:31-45
47.	Babij R. 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Comparative efficacy of alemtuzumab and established treatment in the management of multiple sclerosis	Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015;11:1221-1229



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
48.	Selmaj K. 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Lymphocyte pharmacodynamics and safety of fingolimod in patients previously treated with alemtuzumab	European Journal of Neurology. 2015;22:758
49.	Fogarty E. 2015	Typ publikacji	Abstrakt do metaanalizy dla ALEM i NAT	Ranking of disease-modifying therapies for multiple sclerosis	Value in Health. 2015;18:A750
50.	Kantor D. 2016	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej	Number needed to treat (NNT) analysis of confirmed disability improvement across multiple sclerosis monoclonal antibody disease modifying agents clinical trials	Multiple Sclerosis. 2016;22:880
51.	Willis M. 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Multiple sclerosis disease rebound after treatment switch from fingolimod to alemtuzumab	Multiple Sclerosis. 2016;22:664-665
52.	Brouwer E. 2017	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej	Drug-specific discontinuation rates for available multiple sclerosis treatments	Value in Health. 2017;20:A189-A190
53.	Cree 2006	Typ publikacji	Praca poglądowa	Emerging monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis.	Neurologist. 2006 Jul;12(4):171-8.
54.	Rommer 2008	Typ publikacji	Praca poglądowa	Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview.	J Neurol. 2008 Dec;255 Suppl 6:28-35.
55.	Weinshenker 2009	Typ publikacji	Praca poglądowa	[Rescue treatments for multiple sclerosis].	Rinsho Shinkeigaku. 2009 Nov;49(11):708-14.
56.	Nicholas 2012	Typ publikacji	Praca poglądowa	New and Emerging Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: What is New and What is to Come.	J Cent Nerv Syst Dis. 2012 May 16;4:81-103.
57.	Ali 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	Drugs in development for relapsing multiple sclerosis.	Drugs. 2013 May;73(7):625-50.
58.	Edan 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? When? How?	CNS Drugs. 2013 Jun;27(6):403-9.
59.	Rommer 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis.	Clin Exp Immunol. 2014 Mar;175(3):373-84.
60.	Schmidt 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Biology: A degenerative affliction.	Nature. 2016 Nov 30;540(7631):S2-S3.
61.	Havla 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis.	Dtsch Arztebl Int. 2016 Dec 26;113(51-52):879-886.
62.	Heath 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	The Ocular Manifestations of Drugs Used to Treat Multiple Sclerosis.	Drugs. 2017 Mar;77(3):303-311.
63.	Guger M. 2016	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej	Real life use of natalizumab, fingolimod, dimethylfumarate, teriflunomide and alemtuzumab in Austria: Benefit-risk data from the Austrian multiple sclerosis treatment registry	Value in Health. 2017;20:A189-A190

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
64.	Le Page E. 2015	Punkty końcowe	Wyniki łączne dla pacjentów leczonych ALEM, FNG i NAT	Switching from initial first-line agents to other disease modifying therapies: An observational study	Multiple Sclerosis. 2015;23:601-602
65.	Karamyan A. 2016	Punkty końcowe	Wyniki łączne dla pacjentów leczonych ALEM, FNG i NAT	Evidence of gender differences for initiation of therapy escalation in multiple sclerosis	Multiple Sclerosis. 2016;22:723
66.	Karamyan A. 2017	Punkty końcowe	Wyniki łączne dla pacjentów leczonych ALEM, FNG i NAT	Escalation therapy for multiple sclerosis in Austria: Analysis of gender differences in the nationwide registry	Neurology. 2017;88:
67.	Marziniak M. 2011	Język publikacji	Język niemiecki	Multiple sclerosis update	Aktuelle Neurologie. 2011;38:190-202
68.	Seifert-Held T. 2014	Język publikacji	Język niemiecki	Update: Treatment of multiple sclerosis - Oral therapies and new biologicals	Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. 2014;15:76-80
<b>Brak dostępu do publikacji</b>					
69.	Alva Diaz C 2016	-	-	Alemtuzumab for multiple sclerosis (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database. 2016;:
70.	Nau J.-Y. 2008	-	-	Alemtuzumab and multiple sclerosis	Revue Medicale Suisse. 2008;4:2425
71.	NA 2009	-	-	Alemtuzumab (Campath) off-label for relapsing multiple sclerosis	Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2009;51:17-18
72.	Birnbaum G. 2010	-	-	Current and future treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis	Current Opinion in Drug Discovery and Development. 2010;13:214-225
73.	Sarnecki K. 2012	-	-	Monoclonal antibodies in disease-modifying treatment of relapsing-remitting subtype of multiple sclerosis - Current status and future perspectives	Aktualności Neurologiczne. 2012;12:30-39
74.	Loleit 2014	-	-	Current and future therapies targeting the immune system in multiple sclerosis.	Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(3):276-96.

## ANEKS J. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Tabela 106.  
Badania kliniczne w toku

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania / Sponsor
<b>NCT02255656 (A Long-term Follow-up Study for Multiple Sclerosis Patients Who Have Completed the Alemtuzumab Extension Study (CAMMS03409))<sup>a</sup></b>	Typ: Faza przedłużona badań RCT Etap: W toku	Dorośli pacjenci z RRMS, którzy uczestniczyli w fazie przedłużonej badań CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II	812	ALEM	01.2015-03.2020 / Genzyme, Sanofi Company
<b>NCT03345940 (A Multicentric Randomized PRAGmatic Trial to Compare the Effectiveness of Fingolimod Versus Dimethyl-Fumarate on Patient Overall Disease Experience in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: Novel Data to Inform Decision-makers)</b>	Typ: RCT Etap: W toku (Rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z RRMS	1360	FNG vs DMT	04.2017-11.2020 / Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Patient-Centered Outcomes Research Institute, Università degli Studi di Genova
<b>NCT01633112 (A 12-month, Randomized, Rater- and Dose-blinded Study to Compare the Efficacy and Safety of Fingolimod 0.25 mg and 0.5 mg Administered Orally Once Daily With Glatiramer Acetate 20 mg Administered Subcutaneously Once Daily in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis)</b>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli pacjenci z RRMS	1064	FNG vs GA	07.2012-04.2017 / Novartis Pharmaceuticals

a) Dotychczas uzyskane wyniki uwzględniono w analizie (Rozdział 7.2)

## ANEKS K. KODY DO MODELI WYKORZYSTANYCH DO PRZEPROWADZENIA MTC

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## ANEKS L. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

### L.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Tabela 107.

Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (*Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 108.

Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:



Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>);</li> <li>• System komputerowy (<i>computer random number generator</i>);</li> <li>• Rzut monetą (<i>coin tossing</i>);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>);</li> <li>• Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>);</li> <li>• Minimalizacja*.</li> </ul> <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;</li> <li>• Selekcji na podstawie daty rejestracji;</li> <li>• Selekcji na podstawie numeru kartoteki.</li> </ul> <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja na podstawie oceny lekarza;</li> <li>• Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;</li> <li>• Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;</li> <li>• Selekcja na podstawie dostępności interwencji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);</li> <li>• Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;</li> <li>• Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zapieczętowanych kopert.</li> </ul>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otwarty system alokacji (np. listy kodów);</li> <li>• Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zapieczętowane lub są przeźroczyste);</li> <li>• System oparty na dacie urodzenia;</li> <li>• System oparty na numerze kartoteki;</li> <li>• Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zapieczętowania).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> </ul>

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;</li> <li>W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.</li> </ul>
ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI	
Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.	
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
<b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
<b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.</li> </ul>
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;</li> <li>W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.</li> </ul>
NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	
Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.	
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
<b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak utraty z badania;</li> <li>Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;</li> <li>Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;</li> <li>W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li> <li>W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.</li> </ul>
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
<b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);</li> <li>W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li> <li>W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;</li> <li>Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.</li> </ul>
	<p>Którekolwiek z poniższych:</p>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);</li> <li>W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.</li> </ul>
RAPORTOWANIE WYNIKÓW	
Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.	

<b>Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB</b>	
<b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;</li> <li>• Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.</li> </ul>
<b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;</li> <li>• Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;</li> <li>• Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
<b>INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ</b> Błędy nieuwzględnione powyżej.	
<b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów.</b>	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
<b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.</b>	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;</li> <li>• Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;</li> <li>• Inne.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów.</b>	<p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;</li> <li>• Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.</li> </ul>

## L.2. Skala NOS – badania RWD

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

### Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
  - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wpisać) w danej społeczności \*
  - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
  - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
  - d. nie określono metody doboru kohorty

2. Dobór kohorty bez narażenia
  - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta \*
  - b. z innego środowiska (z innej populacji)
  - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia
3. Stwierdzenie narażenia
  - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
  - b. ustrukturyzowany wywiad \*
  - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
  - d. nie określono
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
  - a. tak \*
  - b. nie

### **Porównywalność**

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
  - a. w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) \*
  - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) \*

### **Punkt końcowy**

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego
  - a. niezależna ocena z zaślepieniem \*
  - b. odwołanie do dokumentacji \*
  - c. raportowane przez pacjenta
  - d. nie określono
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
  - a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*
  - b. nie
8. Poprawność obserwacji kohort
  - a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów \*
  - b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych \*
  - c. < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
  - d. nie określono

### L.3. Skala AMSTAR II

Tabela 109.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>75. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Populacja</li> <li><input type="checkbox"/> Interwencja</li> <li><input type="checkbox"/> Komparator</li> <li><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</li> </ul> <p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>76. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b> W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b> Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>77. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>78. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>79. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>80. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p>„<b>Tak</b>” jeśli (≥1 z poniższych):  <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań  <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p><b>81. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p>„<b>Częściowo tak</b>” jeśli:  <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</p> <p>„<b>Tak</b>” jeśli dodatkowo:  <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p><b>82. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p>„<b>Częściowo tak</b>” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):  <input type="checkbox"/> opisano populację  <input type="checkbox"/> opisano interwencję  <input type="checkbox"/> opisano komparatory  <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe  <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</p> <p>„<b>Tak</b>”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):  <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację  <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)  <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)  <input type="checkbox"/> opisano założenia dla danego badania  <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p><b>83. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b>  <b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b>  <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i>  <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</p> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b>  <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa  <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p><b>NRSI</b>  <b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b>  <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i>  <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</p> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b>  <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i>  <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p><b>84. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p>„<b>Tak</b>” jeśli:  <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>85. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Meta-analiza nie została przeprowadzona</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy</li> </ul>
<p><b>86. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy</li> </ul>
<p><b>87. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>88. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>89. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy</li> </ul>
<p><b>90. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

## L.4. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 110.  
Formularz ekstrakcji wyników dla punktów końcowych dychotomicznych

Badanie/Punkt końcowy	OB [tyg.]	Interwencja	Kontrola	Porównanie		p/TH <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	

a) Wartości p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 111.  
Formularz ekstrakcji wyników dla punktów końcowych ciągłych

Badanie/Punkt końcowy	OB [tyg.]	Interwencja		Kontrola		Porównanie	p/TH <sup>a</sup>
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI]	

a) Wartości p raportowane przez autorów badania. W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 112.  
Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

<b>Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)</b>				
Opis badania (metodyka) + cel				
<b>NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>				
1.				
<b>NAJWAŻNIEJSZE KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>				
2.				
<b>POPULACJA</b>		<b>Interwencja 1</b>	<b>Interwencja 2</b>	<b>Różnica między grupami</b>
Liczebność grupy				
Odsetek mężczyzn (%)				
Rasa (%)	kaukaska			
	inne			
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)				
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)				
Wynik w skali EDSS w punktach: średnia (SD)				
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)				
Liczba rzutów: średnia (SD)				
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów (%)	0		
		1		
		2		
		≥3		
		TAK (%)		
Wcześniejsze leczenie DMT	Liczba linii: średnia (SD)			



<b>Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)</b>	
<b>Czas trwania wcześniejszej terapii w mies.: średnia (SD)</b>	
	0
	1
<b>Liczba linii (%)</b>	2
	3
	≥4
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat badania</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	
<b>Kointerwencje</b>	
<b>Okres leczenia</b>	
<b>Okres obserwacji</b>	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	
<b>Testowana hipoteza</b>	
<b>Randomizacja</b>	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	
<b>Zaślepienie</b>	
<b>Analiza wyników</b>	
<b>Utrata z badania</b>	
<b>Ocena wiarygodności</b>	
<b>Lokalizacja badania</b>	
<b>Sponsor badania</b>	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	
<b>KOMENTARZ</b>	

## **ANEKS M. UZUPEŁNIENIE ANALIZY KLINICZNEJ WZGLĘDEM MINIMALNYCH WYMAGAŃ**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]