

ANALIZA KLINICZNA

OCREVUS W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| STRESZCZENIE | 11 |
| 1. WSTĘP..... | 15 |
| 1.1. Cel analizy klinicznej | 15 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego | 15 |
| 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ | 16 |
| 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej | 16 |
| 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań..... | 16 |
| 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych..... | 19 |
| 2.3.1. Strategia wyszukiwania..... | 19 |
| 2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej | 20 |
| 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji..... | 20 |
| 2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań | 21 |
| 2.5. Ekstrakcja danych | 21 |
| 2.6. Analiza statystyczna..... | 22 |
| 2.6.1. Porównanie bezpośrednie..... | 22 |
| 2.6.2. Porównanie pośrednie | 23 |
| 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH | 26 |
| 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej..... | 26 |
| 3.2. Charakterystyka i analiza homogeniczności odnalezionych doniesień naukowych | 29 |
| 3.2.1. Charakterystyka badań klinicznych dla okrelizumabu | 30 |
| 3.2.2. Analiza homogeniczności badań..... | 31 |
| 3.2.3. Wiarygodność metodyczna badań | 41 |
| 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ | 45 |
| 4.1. Analiza skuteczności..... | 45 |
| 4.1.1. Porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC w populacji ogólnej..... | 45 |
| ■ Porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC ■ | 50 |
| 4.1.3. Porównanie pośrednie OKR vs FIN metodą MTC..... | 54 |
| 4.2. Jakość życia | 62 |
| 4.3. Profil bezpieczeństwa | 63 |
| 4.3.1. Porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC..... | 63 |
| 4.3.2. Porównanie pośrednie OKR vs FIN | 65 |
| 5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 69 |

| | |
|--|------------|
| C.3. Sieci porównań..... | 187 |
| C.3.1. CDP12 | 187 |
| C.3.2. CDP24 | 188 |
| C.3.3. ARR | 190 |
| C.3.4. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny | 192 |
| APPENDIX D. ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA: DŁUGOTERMINOWE STOSOWANIE OKRELIZUMABU | 193 |
| D.1. Skuteczność terapii | 193 |
| D.2. Bezpieczeństwo terapii | 195 |
| D.3. Charakterystyka badania | 196 |
| APPENDIX E. | 199 |
| E.1. Badania wykluczone z analizy klinicznej..... | 199 |
| E.2. Badania kliniczne w toku..... | 248 |
| E.3. Formularze do oceny wiarygodności badań | 250 |
| E.4. Formularz do oceny opracowań wtórnych (AMSTAR II)..... | 253 |
| E.5. Formularze do ekstrakcji danych z badania..... | 256 |
| E.6. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy..... | 257 |
| E.7. Skala EDSS | 259 |

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|------------------|---|
| 9HPT | Test zdolności manualnych (<i>9-Hole Peg Test</i>) |
| AAN | Amerykańska Akademia Neurologii (<i>American Academy of Neurology</i>) |
| AE | Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>) |
| ALT | Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine aminotransferase</i>) |
| Anty-CD25 | Przeciwciała przeciw limfocytom CD25 (<i>Anti-CD25 antibody</i>) |
| Anty-CD4 | Przeciwciała przeciw limfocytom CD4 (<i>Anti-CD4 antibody</i>) |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ARR | Roczna częstość rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>) |
| bd | Brak danych |
| CDP | Utrwalona progresja niesprawności (<i>Confirmed Disability Progression</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| DAC | Daklizumab |
| DMT | Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-Modifying Therapies</i>) |
| DMF | Fumaran dimetylu (<i>Dimethyl fumarate</i>) |
| EAN | Europejska Akademia Neurologii (<i>European Academy of Neurology</i>) |
| ECTRIMS | Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozsianego (<i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>) |
| EDSS | Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>) |

| | |
|-------------------|--|
| EQ-5D | 5-wymiarowy kwestionariusz Oceny Jakości Życia (<i>Euro – Quality of Life Questionnaire -5 Dimension</i>) |
| EuroQoL | Kwestionariusz Oceny Jakości Życia (<i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i>) |
| FDA | A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| FIN | Fingolimod |
| GA | Octan glatirameru (<i>glatiramer acetate</i>) |
| Gd | Gadolin |
| Gd+ | Gadolino zależne (np. zmiany) |
| HAD | Wysoce aktywna postać choroby (<i>Highly Active Disease</i>) |
| HBV | Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>) |
| HCV | Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>) |
| HIV | Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>) |
| HR | Ryzyko względne (<i>Hazard ratio</i>) |
| HRQOL | Jakość Życia Zależna od Zdrowia (<i>Health-Related Quality of Life</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| IFNB | Interferon-beta |
| IFNB-1a-IM | Interferon beta 1a podawany domięśniowo (<i>Intramuscular interferon beta 1a</i>) |
| IFNB-1a-SC | Interferon beta 1a podawany podskórnio (<i>Subcutaneous interferon beta 1a</i>) |
| IFNB-1b-SC | Interferon beta 1b podawany podskórnio (<i>Subcutaneous interferon beta 1a</i>) |

| | |
|---------------|---|
| IL | Interleukina |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>) |
| IVRS | Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response System</i>) |
| LAQ | Lakwinimod |
| MD | Średnia różnica (<i>Mean difference</i>) |
| MedDRA | Międzynarodowy Słownik Terminologii Medycznej (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) |
| MHRA | Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>) |
| MICD | Minimalnie istotna klinicznie różnica (<i>Minimal clinically important difference</i>) |
| MRI | Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>) |
| MS | Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>) |
| MSFC | Złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsianym (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) |
| MTC | Mieszane porównanie pośrednie (<i>Mixed treatment comparison</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NEDA | Brak aktywności choroby (<i>No evidence of disease activity</i>) |
| NEPAD | Brak dowodów na progresję lub aktywność choroby (<i>No evidence of progression or active disease</i>) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>) |
| NMSS | Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (<i>National Multiple Sclerosis Society</i>) |
| NNH | Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>) |

| | |
|--------------------|---|
| NNT | Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>) |
| nRCT | Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>) |
| NS | Nieistotny statystycznie (<i>not significant</i>) |
| NAT | Natalizumab |
| OI | Okres interwencji |
| OKR | Okrelizumab |
| OR | Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>) |
| PASAT | Test zdolności poznawczych (<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>) |
| Peg-IFNB-1a | Pegylowany interferon beta 1a |
| PF | Domena dotycząca ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (<i>Physical Functioning</i>) |
| PICO | Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) |
| PL | Program Lekowy |
| PLC | Placebo |
| PML | Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalitis</i>) |
| PPMS | Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>) |
| Q1/3/4W | Raz/trzy/cztery razy w tygodniu (<i>fac. quaque/ ang. week</i>) |
| QD | Raz na dobę (<i>fac. quaque die</i>) |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>) |
| RD | Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>) |

| | |
|--------------|--|
| ReR | Iloraz częstości (<i>Rate ratio</i>) |
| RES | Ciężka, szybko rozwijająca się postać stwardnienia rozsianego (<i>Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>) |
| RRMS | Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>) |
| SAE | Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>) |
| SF-36 | Skrócony kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>36-Item Short-Form Health Survey</i>) |
| SPMS | Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>) |
| SUCRA | Powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową (<i>Surface Under the Cumulative Ranking</i>) |
| T25FW | Test sprawności kończyn dolnych (<i>Timed 25-Foot Walk</i>) |
| TERI | Teryflunomid |
| UF | Układ funkcyjny |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| VAS | Wizualna Skala Analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>) |
| WMD | Średnia ważona różnica (<i>Weighted mean difference</i>) |

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) w porównaniu do fingolimodu (FIN) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których choroba pozostaje aktywna pomimo leczenia interferonem beta (IFNB), pegylovanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), teryflunomidem (TERI) lub fumaranem dimetylu (DMF).

■ Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz oceny technologii medycznych. [1, 2] W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne).

Poszukiwano badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności (RCT) porównujących OKR z FIN, a także (z uwagi na planowane porównanie MTC) badań RCT porównujących wybrane opcje terapeutyczne stosowane w RRMS pomiędzy sobą lub z placebo. W meta-analizie sieciowej w wariancie podstawowym uwzględniono jedynie badania RCT z podwójnym zaślepieniem, natomiast badania o niższej wiarygodności kwalifikowano tylko wówczas, gdy było to konieczne do utworzenie sieci połączeń. W ramach analizy wrażliwości uwzględniano wszystkie badania RCT, niezależnie od obecności podwójnego zaślepienia.

Dodatkowo poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej oceniających OKR.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 18 781 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 1 125 publikacji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło ogółem 26 badań (32 pozycje bibliograficzne), w tym 2 prace porównujące OKR z interferonem beta 1a podawanym podskórnie (IFNB-1a-SC) i 24 badania porównujące wybrane interwencje pomiędzy sobą lub z PLC.

Wszystkie badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne obejmujące populację dorosłych pacjentów z RRMS, większość z nich była podwójnie zaślepiena. Najczęściej ocenianymi punktami końcowymi była roczna częstość rzutów (ARR), brak aktywności choroby (NEDA), progresja niesprawności oceniana na podstawie zmian na skali EDSS utrwalona przez 12 tyg. (CDP12) lub 24 tyg. (CDP24) oraz zmiany widoczne w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI).

W toku przeszukania przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej oceniających OKR odnaleziono 940 pozycji bibliograficznych. Do analizy włączone zostały 3 publikacje zawierające przeglądy systematyczne oceniające OKR oraz inne leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) u pacjentów z RRMS. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dotyczących efektywności OKR w rzeczywistej praktyce klinicznej.

■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie

Wyniki analizy skuteczności dla 2-letniego horyzontu czasowego wskazują, że w populacji ogólnej OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC istotnie statystycznie:

- zmniejsza szansę wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni (OR = 0,63 [0,46; 0,86])
- zmniejsza szansę wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 24 tygodnie (OR = 0,63 [0,45; 0,89])
- zwiększa szansę wystąpienia poprawy sprawności utrwalonej przez 12 tygodni (OR = 1,41 [1,05; 1,88])
- redukuje roczną częstość rzutów choroby (ReR = 0,53 [0,44; 0,66])
- zwiększa szansę braku rzutów choroby (OR=2,06 [1,65; 2,57])
- zwiększa szansę wystąpienia stanu braku aktywności choroby (OR = 2,45 [1,98; 3,03])
- zwiększa szansę wystąpienia stanu braku aktywności i braku progresji choroby (OR = 2,35 [1,87; 2,95])
- zmniejsza odsetek pacjentów przerywających leczenie z jakiegokolwiek przyczyny (OR = 0,58 [0,38; 0,86]).

Dodatkowo wyniki analizy bezpośredniej wskazują na istotną statystycznie poprawę w grupie pacjentów stosujących OKR w stosunku do grupy kontrolnej w zakresie sprawności układu motorycznego i funkcji poznawczych mierzonych w skali MSFC (WMD = 0,08 [0,02; 0,14]), a także w skali SF-36 oceniającej jakość życia (WMD = 0,92 [0,14; 1,71]). OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC w sposób znamieny statystycznie przyczynił się do redukcji odsetka pacjentów ze zmianami w obrazie MRI, a także z istotnym zmniejszeniem średniej liczby tych zmian. Średni procentowy spadek objętości mózgu był również istotnie statystycznie niższy u pacjentów stosujących OKR niż u chorych leczonych IFNB-1a-SC.

W subpopulacjach pacjentów z **chorobą aktywną** oraz z **chorobą wysoce aktywną** zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni, a także znamienne statystycznie redukcję rocznej częstości rzutów choroby u pacjentów stosujących OKR w stosunku do grupy kontrolnej. Analiza przeprowadzona w podgrupach nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi subpopulacjami pacjentów (p dla interakcji $> 0,05$) dla CDP12 i CDP24.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC dla populacji ogólnej wykazano istotną statystycznie przewagę OKR nad FIN w odniesieniu do progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni (HR = 0,51 [0,31; 0,86]) oraz progresji niesprawności utrwalonej przez 24 tygodnie (HR = 0,38 [0,18; 0,84]).

Dodatkowo, analiza MTC wykazała, że całkowita roczna częstość rzutów była istotnie statystycznie mniejsza w grupie OKR w porównaniu do grup, w których stosowano placebo, octan glatirameru (GA), a także IFNB-1a-SC oraz IFNB-1a-IM. Znamienne statystycznie przewagę OKR nad PLC oraz IFNB-1a-SC i IFNB-1a-IM zaobserwowano również w odniesieniu do CDP12 i CDP24. Z kolei analiza odsetków pacjentów, którzy przegrali leczenie z jakiegokolwiek przyczyny wykazała istotną przewagę OKR nad IFNB-1a-SC.

Rankingowanie ocenianych technologii za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA) wskazywało na OKR jako najskuteczniejszą opcję w odniesieniu do ARR, CDP12 oraz CDP24.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami odnośnie ryzyka zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, AE raportowanych u co najmniej 5% pacjentów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), natomiast odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu AE w grupie OKR był znamienne niższy w niż w ramieniu IFNB-1a-SC.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że w grupie OKR rzadziej występowały: ciężkie infekcje lub zarażenie, bóle głowy, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, objawy grypopodobne, rumień oraz reakcje w miejscu podania. Z kolei w grupie IFNB-1a-SC istotnie statystycznie mniejsza była częstość: infekcji ogółem, infekcji górnych dróg oddechowych, zapaleń nosogardzieli, infekcji lub zarażeń wg. klasyfikacji układów i narządów, zakażeń wirusem z rodziny *herpes*, urazów, zatruc i powikłań proceduralnych, reakcji związanych z infuzją (ogółem oraz zdarzeń 3. stopnia), a także reakcji związanych z 1. infuzją prowadzących do przerwania terapii.

Z uwagi na heterogeniczność badań nie przeprowadzono porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy OKR a FIN. Analiza porównawcza bez dostosowania wskazuje, że w grupie OKR numerycznie mniejsza niż w grupie FIN była częstość występowania AE ogółem, AE prowadzących do przerwania terapii oraz SAE, infekcji ogółem, infekcji górnych dróg oddechowych, zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego oraz bólu głowy. Dodatkowo terapia FIN charakteryzowała się wysokim (>40%) ryzykiem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych i zaburzeń układu oddechowego, czego nie raportowano w przypadku terapii OKR.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa odnoszących się do terapii OKR. W przypadku terapii FIN, odnalezione informacje wskazują, że jednym z najpoważniejszych powikłań związanych z tą terapią są zdarzenia sercowo-naczyniowe. Z tego względu terapia FIN jest przeciwwskazana u osób ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi oraz u osób przyjmujących leki antyarytmiczne. Wśród pozostałych SAE wymienia się także m.in. postępującą wielogniskową leukoencefalopatię oraz raka podstawnokomórkowego. W związku z raportowanymi zdarzeniami agencje ds. leków wydały odpowiednie ostrzeżenia oraz zalecenia dotyczące bardziej restrykcyjnych kryteriów selekcji pacjentów oraz monitorowania pacjentów po podaniu pierwszej dawki FIN. Dodatkowo, analiza danych długoterminowych wykazała, że stosowanie OKR nie prowadzi do występowania AE innych niż raportowane w badaniach klinicznych. Z kolei w przypadku danych długoterminowych dla FIN opisano 13 przypadków nieopisywanej wcześniej (w badaniach eksperymentalnych) postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML).

■ Wnioski końcowe

Okrelizumab stosowany u pacjentów z RRMS przyczynia się do zmniejszenia rocznej częstości rzutów, zwiększa odsetek pacjentów bez utrwalonej progresji niesprawności, a także redukuje liczbę i objętość ognisk w OUN. Ponadto stosowanie OKR związane było z redukcją oznak aktywności choroby, poprawą jakości życia w aspekcie fizycznym oraz poprawą ogólnego funkcjonowania pacjentów. Analiza w podgrupach wskazuje, że korzyści dotyczyły wszystkich subpopulacji, niezależnie od stopnia aktywności choroby, w tym u pacjentów z chorobą aktywną pomimo leczenia oraz u pacjentów z chorobą wysoce aktywną pomimo leczenia.

Okrelizumab w porównaniu z fingolimodem cechował się mniejszym ryzykiem utrwalonej progresji niesprawności ocenianej po 12 oraz po 24 tygodniach. Rankingowanie ocenianych w ramach MTC technologii wskazywało na OKR jako najskuteczniejszą opcję w odniesieniu do ARR, CDP12 oraz CDP24.

Okrelizumab nie różnił się od IFNB-1a-S.C. pod względem ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych był niższy u pacjentów otrzymujących OKR. W zestawieniu z FIN, odnotowano numerycznie niższe ryzyko większości zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych OKR, aczkolwiek ze względu na heterogeniczność badań klinicznych nie przeprowadzono analizy statystycznej w tym zakresie.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że u pacjentów leczonych FIN raportowano bradykardię i bloki przedsionkowo-komorowe serca, przypadki raka podstawnokomórkowego oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię.

Terapia okrelizumabem stosowana jest co 6 mies., dzięki czemu jest mniej uciążliwa dla pacjentów niż np. terapia fingolimodem, a także powoduje mniej zdarzeń niepożądanych na co wskazuje proste zestawienie wyników badań randomizowanych dla fingolimodu i okrelizumabu.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których choroba pozostaje aktywna pomimo leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), teryflunomidem (TERI) lub fumaranem dimetylu (DMF).

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 1.

Uzasadnienie definicji populacji docelowej oraz wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

| Obszar | Definicja |
|----------------------|--|
| Populacja | <p>Dorośli pacjenci z RRMS (rozpoznanie wg kryteriów McDonalda 2017), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), teryflunomidem (TERI) lub fumaranem dimetylu (DMF) choroba pozostaje aktywna, co definiowane jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie 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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego sterydoterapii (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz stwierdzenie w obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia. |
| Oceniana interwencja | Okrelizumab |
| Komparatory | Fingolimod |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> Rzuty choroby Poziom niesprawności wg EDSS Zmiany w obrazie MRI Przebieg choroby (brak aktywności choroby, brak aktywności i progresji choroby) Jakość życia i funkcjonowanie pacjenta Zdarzenia niepożądane, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ogółem, z podziałem na poszczególne zdarzenia ciężkie zdarzenia niepożądane Zaprzestanie terapii |

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. 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,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych
- przeprowadzenie porównania pośredniego
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

1. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono przeszukanie ukierunkowane na odnalezienie badań randomizowanych porównujących OKR względem zdefiniowanego komparatora FIN, a w przypadku ich braku porównujących OKR z innym komparatorem (Tabela 2). Z uwagi na fakt, że dla ocenianej interwencji zidentyfikowano tylko dwa badania RCT dotyczące porównania OKR z IFNB-1a-SC, poszukiwano także badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC (Tabela 2).
2. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono także przeszukanie ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych oraz badań dla efektywności rzeczywistej OKR (Tabela 3).

Tabela 2.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie ukierunkowane na identyfikację badań RCT

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|
| Populacja | |
| <p>• Dorośli pacjenci z potwierdzonym klinicznie aktywnym RRMS</p> <p>Populację docelową analiz stanowią: dorośli pacjenci z RRMS (rozpoznanie wg kryteriów McDonalda 2017), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), teryflunomidem (TERI) lub fumaranem dimetylu (DMF) choroba pozostaje aktywna, co definiowane jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie 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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz • stwierdzenie w obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia. <p>W trakcie procesu selekcji badań do analizy poszukiwano badań odpowiadających populacji docelowej zgodnie z PICO (Rozdz. 1.2). Jednakże ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej, do analizy włączono wszystkie badania dotyczące dorosłych pacjentów z RRMS, bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia (populacja ogólna). Z uwagi na niewielkie różnice w kryteriach diagnostycznych na przestrzeni lat, do analizy włączano wszystkich pacjentów z klinicznie zdiagnozowanym RRMS, niezależnie od zastosowanych kryteriów diagnostycznych.</p> | |
| Interwencja | |
| <p>• Okrelizumab zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania</p> | <p>• Postać MS pierwotnie postępująca- primary progressive</p> <p>• Postać MS wtórnie postępująca- secondary progressive</p> <p>• Dawkowanie inne niż zarejestrowane</p> |
| Komparatory | |
| <p>Komparator podstawowy:</p> <p>• Fingolimod (FIN)</p> <p>Komparatory pomocnicze (w celu utworzenia sieci połączeń w MTC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta 1a podawany podskórnym (IFNB-1a-SC) lub interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM) • Interferon beta 1b podawany podskórnym (IFNB-1b-SC) • Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a) • Octan glatirameru (GA) • Natalizumab (NAT) • Teryflunomid (TERI) • Fumaran dimetylu (DMF) • Daklizumab (DAC)^a • Mitoksantron • Alemtuzumab • Kladrybina <p>Do analizy włączano tylko porównania, w których terapie w analizowanych ramionach stosowano zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. Uwzględniano jedynie takie porównania, które umożliwiały zbudowanie zamkniętej sieci połączeń pomiędzy interwencjami. Do analizy włączano badania porównujące wymienione interwencje z placebo (PLC) lub pomiędzy sobą.</p> | |
| | <p>• Dawkowanie inne niż zarejestrowane</p> |

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|
| Punkty końcowe | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Rzuty choroby oceniane jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Roczna częstość rzutów choroby (ARR) ○ Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby • Poziom niesprawności oceniany jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni (CDP12) ○ Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 24 tygodnie (CDP24) ○ Utrwalona poprawa sprawności trwająca przez 12 tyg. • Zmiany w obrazie MRI definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak zmian Gd+ w obrazie T1 ○ Brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 ○ Liczba zmian Gd+ w obrazie T1 ○ Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 ○ Liczba nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1 ○ Procentowa zmiana objętości mózgu • Ocena funkcjonowania pacjenta wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC) • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD) • Jakość życia oceniona za pomocą skali SF-36 • Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek powodu • Bezpieczeństwo | • X |
| Metodyka badań | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem o okresie obserwacji co najmniej 48 tygodni • Randomizowane badania kliniczne bez zaślepienia lub z pojedynczym zaślepieniem o okresie obserwacji co najmniej 48 tygodni – tylko w przypadku braku innej możliwości utworzenia sieci połączeń w MTC oraz w ramach analizy wrażliwości • Badania zawierające porównania umożliwiające dokonanie przejść w metaanalizie sieciowej | <ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne • Opisy pojedynczych przypadków (case study) • Przeglądy systematyczne • Badania kliniczne bez randomizacji |
| Inne | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • Badania przeprowadzone u ludzi • Badania w postaci pełnotekstowych publikacji głównych. Publikacji dodatkowych lub doniesień kongresowych poszukiwano wyłącznie w przypadku, gdy w treści publikacji głównej nie odnaleziono wyników dla zdefiniowanych punktów końcowych. W przypadku badań dla OKR uwzględniano wszystkie rodzaje źródeł danych (w postaci pełnych tekstów, raportów z badań klinicznych, a także doniesienia kongresowe) – opublikowane oraz nieopublikowane. | • X |

a) Zgodnie z zaleceniem EMA, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla daklizumabu dnia 7 marca 2018 roku zostało zawieszono, a sam daklizumab został wycofany z obrotu [4]. Jednakże w momencie tworzenia niniejszego przeglądu był zarejestrowaną i dopuszczoną do obrotu opcją terapeutyczną, stąd w ramach zgodności z protokołem lek ten pozostawiono jako komparator pomocniczy w niniejszej analizie.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie badań dla efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla OKR

| Kryteria | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|------------------|--|---|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z potwierdzonym klinicznie aktywnym RRMS <p>W trakcie procesu selekcji badań do analizy poszukiwano badań odpowiadających populacji docelowej zgodnie z PICO (Rozdz. 1.2). Jednakże ze względu na ograniczoną jakość i ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji w populacji docelowej, do analizy włączono wszystkie badania dotyczące dorosłych pacjentów z RRMS, bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia (populacja ogólna). Z uwagi na niewie kie różnice w kryteriach diagnostycznych na przestrzeni lat, do analizy włączano wszystkich pacjentów z klinicznie zdiagnozowanym RRMS, niezależnie od zastosowanych kryteriów diagnostycznych.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Postać MS pierwotnie postępująca- primary progressive • Postać MS wtórnie postępująca- secondary progressive |

| Kryteria | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|--|--|
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> Okrelizumab zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania | <ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie inne niż zarejestrowane |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> Brak ograniczeń do komparatora | <ul style="list-style-type: none"> X |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> Skuteczność terapii Bezpieczeństwo terapii Jakość życia pacjentów | <ul style="list-style-type: none"> X |
| Metodyka | <ul style="list-style-type: none"> Dane dotyczące efektywności rzeczywistej: badania obserwacyjne / rejestry pacjentów o okresie obserwacji co najmniej 48 tygodni Przeglądy systematyczne | <ul style="list-style-type: none"> Eksperymentalne badania kliniczne – z randomizacją i bez |
| Inne | <ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim Badania przeprowadzone u ludzi | <ul style="list-style-type: none"> X |

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji, komparatorów oraz metodyki. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk [REDAKTOWANE]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego [REDAKTOWANE]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (A.1)

2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [2] 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 pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką stwardnienia rozsianego (ECTRIMS, EAN, NMSS, AAN),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA)
- stronę producentów (Roche, Novartis).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań z randomizacją przeprowadzono w październiku 2017 roku, a jego aktualizację 3 marca 2018 roku, w wyniku którego odnaleziono jedno nowe badanie RCT spełniające kryteria włączenia do analizy wrażliwości (GOLDEN). Przeszukanie ukierunkowane na identyfikację badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla OKR przeprowadzono 6 marca 2018 roku. Oba przeszukania zaktualizowano ponadto w dniu 3 kwietnia 2018 roku, odnajdując jedno nowe badanie RCT spełniające kryteria włączenia do analizy obejmującej porównanie pośrednie metodą MTC (badanie Boiko 2018). Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (A.1).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród trzech analityków ██████████. 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

analitka [REDAKTOR] Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych oceniono w ramach skali AMSTAR II. (E.4)

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, które obejmuje ocenę 7 kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji (błąd selekcji),
- ukrycia kodu alokacji (błąd selekcji),
- zaślepienia uczestników i personelu (błąd wykonania),
- zaślepienia osób oceniających wyniki (błąd detekcji),
- analizy niepełnych wyników (błąd utraty),
- selektywnego raportowania wyników (błąd raportowania),
- 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 wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko lub niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Tabela 70). [5]

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- populacji (liczba pacjentów, odsetek mężczyzn, wiek, czas od pojawienia się pierwszych objawów MS, liczba rzutów w ciągu ostatniego roku, wcześniejsze leczenie, średnia wyjściowa punktacja w skali EDSS, parametry ocenianie w badaniu MRI),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych dotyczących porównania bezpośredniego OKR z IFNB-1a-SC (Rozdz. 4.1.1, 4.1.2, 4.2) oraz danych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa OKR, FIN oraz IFNB-1a-SC (Rozdz. 4.3)

dokonywało dwóch analityków (██████████) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (E.5) Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez tych samych analityków (*cross-checking*).

2.6. Analiza statystyczna

2.6.1. Porównanie bezpośrednie

2.6.1.1. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochrane Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

2.6.1.2. Porównanie bezpośrednie

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

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.6.2. Porównanie pośrednie

2.6.2.1. 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*. Z uwagi na dostępność danych przeprowadzono analizę w odniesieniu do najczęściej występujących punktów końcowych:

- Progresja niesprawności utrwalona przez 12 tyg. (CDP12)
- Progresja niesprawności utrwalona przez 24 tyg. (CDP24)
- Roczna częstość rzutów (ARR)
- Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek powodu

2.6.2.2. Model statystyczny

W niniejszej analizie korzystano ze standardowych modeli MTC opublikowanych przez NICE. [6] W zależności od typu ocenianego punktu końcowego wykorzystywano następujące modele:

- Dane typu czas do wystąpienia zdarzenia (CDP12, CDP24) – model wykorzystujący identycznościową funkcję wiążącą i normalny rozkład prawdopodobieństwa,
- Dane opisujące częstotliwość zdarzeń (ARR) – model wykorzystujący logarytmiczną funkcję wiążącą i rozkład prawdopodobieństwa Poissona,
- Dane dychotomiczne (zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny) – model wykorzystujący logitową funkcję wiążącą i dwumianowy rozkład prawdopodobieństwa.

2.6.2.3. Dane wejściowe

Dane typu czas do wystąpienia zdarzenia (CDP12, CDP24): 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 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 dychotomiczne (zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny): 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.

2.6.2.4. 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.[7] Rankingowanie leków przeprowadzono zgodnie z wartością powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA). Parametr ten używany jest do rankingowania interwencji w oparciu o prawdopodobieństwo zajęcia poszczególnych pozycji w rankingu. SUCRA mieści się w przedziale od 0 do 1, a im wyższa wartość tym wyższa pozycja leku pod względem skuteczności. [8] 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*.

2.6.2.5. Oprogramowanie

W niniejszej analizie korzystano ze standardowych modeli MTC opublikowanych przez NICE, które zaimplementowano do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayesowskich [6, 9]. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie. (C.1)

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku 1. przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków uzyskano łącznie 18 781 pozycji bibliograficznych, w tym powtarzające się publikacje. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 1 125 publikacji, spośród których kryteria włączenia do analizy spełniły 24 badania opublikowane w 30 publikacjach, w tym 2 badania dla OKR porównanego z IFNB-1a-SC. W pozostałych pracach oceniano FIN, DAC, GA i TERI względem IFNB (7 badań), a także FIN, DAC, DM, GA, TERI i IFNB względem PLC (12 badań). Ponadto w 3 badaniach porównywano różne rodzaje INFB pomiędzy sobą (Tabela 4). Przeprowadzono doszukania aktualizacyjne, w wyniku których zakwalifikowano 1 badanie dla porównania FIN względem IFNB-1b-S.C. (GOLDEN) oraz 1 badanie dla porównania GA vs PLC (Boiko 2018). Łącznie kryteria włączenia do analizy spełniło zatem 26 badań opisanych w 32 publikacjach (Tabela 4).

W wyniku 2. przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków, nastawionego na identyfikację przeglądów systematycznych i badań efektywności rzeczywistej OKR, uzyskano łącznie 940 pozycji bibliograficznych, w tym powtarzające się publikacje. Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne zawierające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa OKR. Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej dla OKR (Rysunek 2).

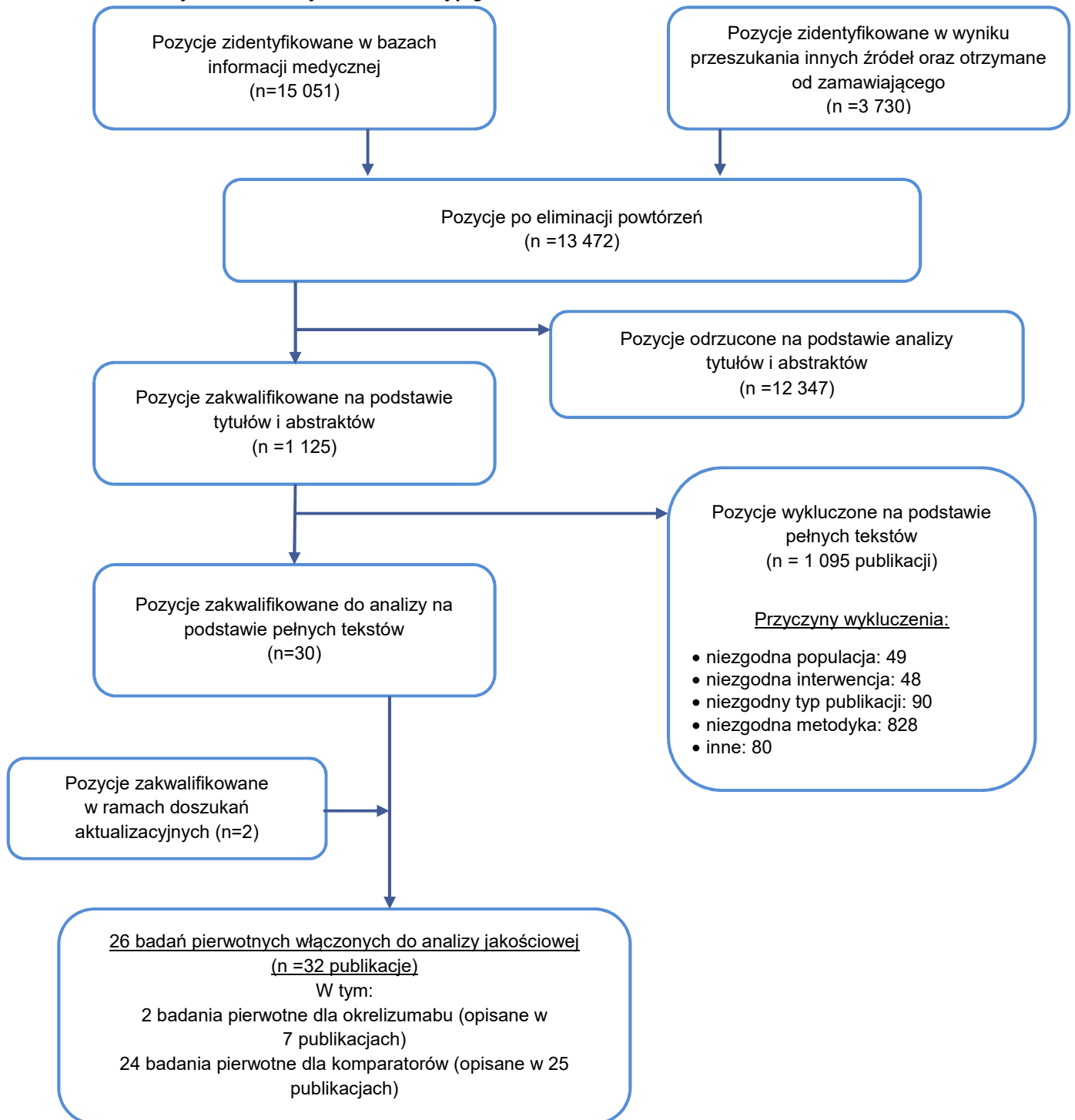
Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1, Rysunek 2).

Tabela 4.
Badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej

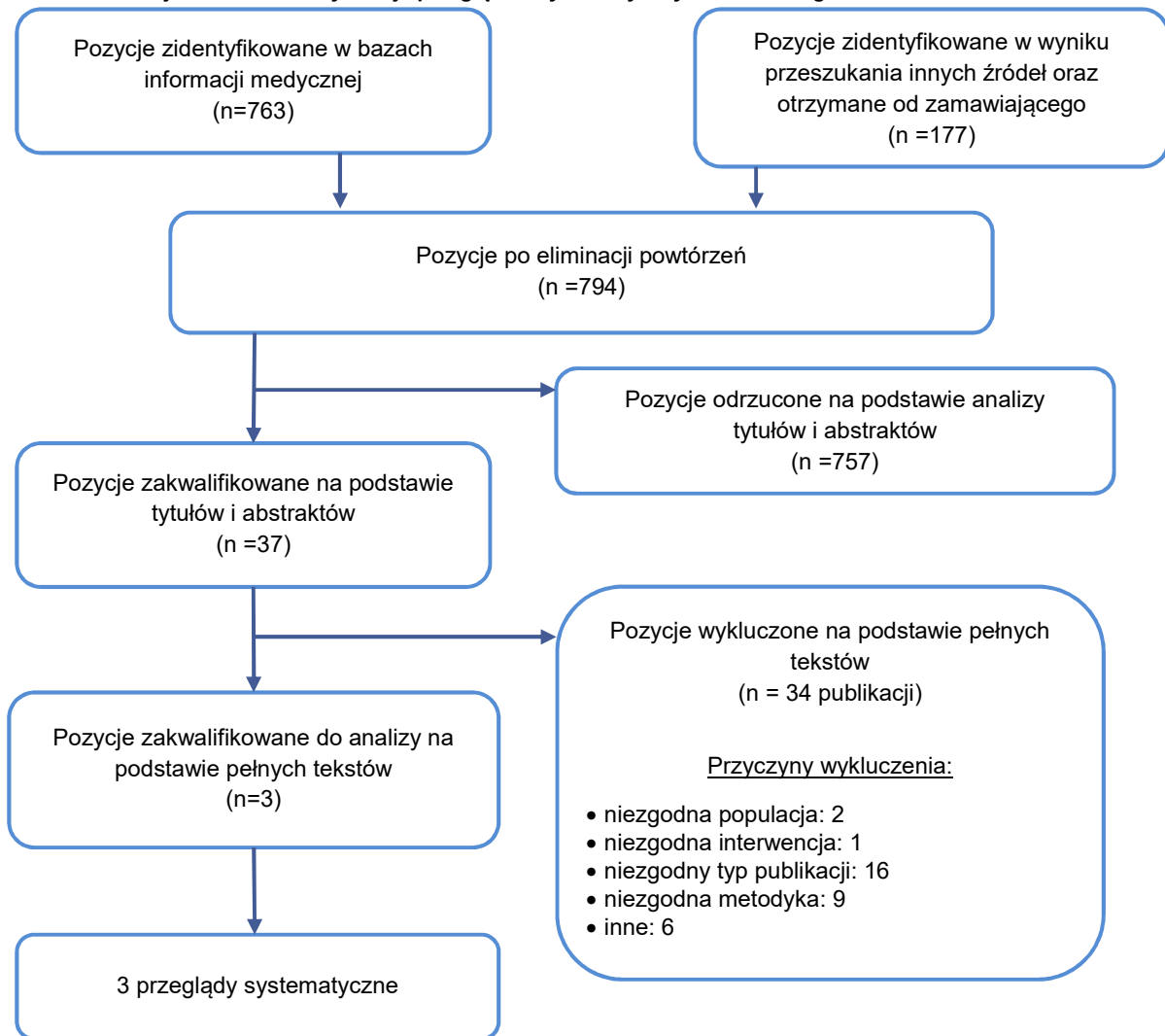
| Porównanie | Badania | Referencja |
|--------------------------|--------------|------------|
| OKR vs IFNB-1a-SC | OPERA I | [10–16] |
| | OPERA II | |
| IFNB-1b-SC vs IFNB-1a-IM | Stępień 2013 | [17] |
| | INCOMIN | [18] |
| IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM | EVIDENCE | [19] |
| IFNB-1a-IM vs PLC | BRAVO | [20] |
| | MSCRG | [21] |
| IFNB-1a-SC vs PLC | PRISMS | [22] |
| IFNB-1b-SC vs PLC | IFNB MS | [23, 24] |
| FIN vs PLC | FREEDOMS I | [25] |
| | FREEDOMS II | [26] |
| FIN vs IFNB-1a-IM | TRANSFORMS | [27] |
| FIN vs IFNB-1b-SC | GOLDEN | [28] |

| Porównanie | Badania | Referencja |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|
| DAC vs IFNB-1a-IM | DECIDE | [29] |
| DAC vs PLC | SELECT | [30] |
| DMF vs PLC | DEFINE | [31] |
| GA vs PLC | Copolymer 1 MS | [32] |
| GA vs PLC | Boiko 2018 | [33] |
| GA vs IFNB-1a-IM | CombiRx | [34] |
| GA vs IFNB-1a-SC | REGARD | [35] |
| GA vs IFNB-1b-SC | BEYOND | [36] |
| GA vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM | Calabrese 2012 | [37] |
| GA vs DMF vs PLC | CONFIRM | [38] |
| TERI vs PLC | TEMPO | [39] |
| | TOWER | [40] |
| TERI vs IFNB-1a-SC | TENERE | [41] |

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych z randomizacją zgodnie z PRISMA



Rysunek 2.
Schemat selekcji badań ef. rzeczywistej i przeglądów systematycznych dla OKR zgodnie z PRISMA



3.2. Charakterystyka i analiza homogeniczności odnalezionych doniesień naukowych

Zidentyfikowano łącznie 26 badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, w tym 2 badania dla OKR porównanego z IFNB-1a-SC oraz 24 badania dla pozostałych terapii, które włączono do metaanalizy sieciowej, umożliwiającej dokonanie porównania pośredniego OKR z FIN (Rozdz. 3.1, Tabela 4). W niniejszym rozdziale zaprezentowano:

- charakterystykę badań dla ocenianej interwencji OKR (Rozdz. 3.2.1),
- ocenę wiarygodności metodycznej (Rozdz.3.2.3) oraz analizę homogeniczności wszystkich badań włączonych do metaanalizy sieciowej (Rozdz. 3.2.2).

Szczegółowa ocena wiarygodności metodycznej wraz z uzasadnieniem oraz charakterystyka każdego z badań znajduje się w Aneksie (A.2, B.1).

3.2.1. Charakterystyka badań klinicznych dla okrelizumabu

Na podstawie przeglądu systematycznego zakwalifikowano do niniejszej analizy 2 badania kliniczne, opisane w 1 publikacji, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRMS (OPERA I i II). [10] Obie próby kliniczne zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy. Randomizację ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia pacjenta (USA/reszta świata) oraz wartość wyjściową w skali EDSS (< 4 pkt/ ≥ 4 pkt) przeprowadzono komputerowo z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS (ang. *interactive voice-response system*), zapewniając tym samym prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Zaślepienie rodzaju otrzymywanej interwencji zastosowano w stosunku do pacjentów oraz personelu. W obu badaniach przedstawiono odsetki pacjentów, którzy przedterminowo przegrali badanie, przy czym nie podano jasnego opisu przyczyn utraty z badania.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była roczna częstość rzutów MS (ARR) zaobserwowana w ciągu 96 tygodni terapii, raportowana jako liczba rzutów przypadająca na pacjenta na 1 rok. Wyniki analizowano metodą ITT, a w przypadku NEDA – zastosowano zmodyfikowaną ITT (mITT), wykluczając pacjentów, których utracono z badania z powodów innych niż brak skuteczności terapii lub zgon, i u których stwierdzono brak aktywności choroby w momencie przerywania leczenia. Badania zaprojektowano w celu wykazania przewagi OKR nad IFNB-1a-SC.

Populację obu prac stanowili pacjenci z MS zdiagnozowanym w oparciu o kryteria McDonald'a z 2010 roku, w przedziale wiekowym od 18 do 55 lat z wyjściowym nasileniem objawów MS wynoszącym 0–5,5 punktów w skali EDSS. Kryterium kwalifikacji do badań była również obecność co najmniej 2 udokumentowanych rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat lub minimum 1 rzutu choroby w czasie ostatniego roku przed skринingiem. Dodatkowo pacjenci musieli mieć udokumentowane metodą rezonansu magnetycznego (MRI) zmiany w mózgu charakterystyczne dla MS, przy braku pogorszenia stanu neurologicznego przez co najmniej 30 dni przed skринingiem i 1. wizytą kontrolną. Z badań wykluczano pacjentów z pierwotnie postępującą postacią MS (PPMS), uprzednio leczonych terapią ukierunkowaną na limfocyty B lub innymi lekami immunosupresyjnymi oraz chorujących na RRMS dłużej niż 10 lat z wynikiem w skali EDSS ≤ 2 punktów.

Pacjenci zakwalifikowani do badań byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 600 mg OKR co 24 tygodnie za pomocą infuzji dożylnych lub do grupy stosującej IFNB-1a-SC w dawce 44 μ g trzy razy w tygodniu. Okres interwencji w obu badaniach wynosił 96 tygodni, po którym obserwowano pacjentów przez minimum 48 tygodni w celu monitorowania bezpieczeństwa.

Łącznie zrandomizowano 1656 pacjentów, w tym 821 w badaniu OPERA I oraz 835 w badaniu OPERA II. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w obu badaniach była porównywalna pomiędzy ramionami, ponadto populacje obu badań także były do siebie zbliżone. Pacjenci włączeni do obu badań doświadczali średnio 1,3 rzutów choroby w ciągu ostatniego roku przed rekrutacją. W badaniach uczestniczyli pacjenci uprzednio nieleczeni oraz leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT), przy czym odsetek pacjentów wcześniej poddanych terapii DMT w badaniu OPERA I wynosił

27,5% a w badaniu OPERA II – 26%. Najczęściej stosowaną uprzednio terapią był IFNB podawany u 20% chorych z badania OPERA I oraz u 19% z badania OPERA II.

Wyniki badań OPERA I i OPERA II raportowano dla populacji ogólnej oraz dla subpopulacji w zależności od wcześniejszego leczenia i aktywności MS. Wyodrębniono trzy podgrupy zbliżone do populacji docelowej niniejszej analizy – 1) pacjentów z chorobą aktywną pomimo leczenia oraz 2) pacjentów z chorobą wysoce aktywną (HAD) pomimo leczenia, 3) wszystkich pacjentów wcześniej leczonych. Szczegółowe porównanie definicji ww populacji oraz porównanie z populacją docelową przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Ponadto pacjenci uczestniczący w badaniach OPERA I i OPERA II po zakończeniu fazy zaślepionej, trwającej 96 tyg., otrzymali możliwość uczestnictwa w fazie kontynuacji, w której u wszystkich chorych, niezależnie od wyniku pierwotnej randomizacji, podawano OKR przez 144 tygodnie. W badaniu raportowano nieskorygowaną wartość ARR uzyskaną przez pacjentów podczas leczenia OKR w trakcie fazy przedłużenia.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (B.1).

Tabela 5.
Porównanie definicji populacji docelowej z definicjami podgrup wyodrębnionych w badaniach OPERA I i OPERA II

| Populacja docelowa niniejszej analizy | Subpopulacje z badań OPERA I, OPERA II | | |
|--|--|--|---|
| | Choroba aktywna pomimo wcześniejszego leczenia | Choroba wysoce aktywna pomimo wcześniejszego leczenia | Wcześniej leczeni |
| <p>Dorośli pacjenci z RRMS, u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia IFNB, peg-IFNB-1a, TERI, GA, DMF choroba pozostaje aktywna, co definiowane jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie ≥ 2 <u>rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami</u> lub <u>1 ciężkiego rzutu</u> po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami, <u>oraz</u> stwierdzenie na obrazie MRI obecności >1 <u>nowej</u> zmiany Gd+ lub >2 <u>nowych</u> zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia. | <p>Dorośli pacjenci z RRMS, leczeni <u>IFNB lub GA</u> przez co najmniej 1 rok, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpił ≥ 1 rzut w okresie roku przed randomizacją, <u>lub</u> stwierdzono ≥ 1 zmianę Gd+ | <p>Dorośli pacjenci z RRMS, leczeni <u>IFNB lub GA</u> przez co najmniej 1 rok, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpił ≥ 1 <u>rzut</u> w ciągu ostatniego roku, <u>oraz</u> stwierdzono ≥ 1 zmianę Gd+ <u>oraz</u> stwierdzono ≥ 9 zmian w sekwencji T2 | <p>Dorośli pacjenci z RRMS leczeni jakimkolwiek lekiem na MS w ciągu 2 lat przez randomizacją</p> |

3.2.2. Analiza homogeniczności badań

Zasadność porównania pośredniego okrelizumabu względem komparatorów poprzedzono analizą homogeniczności odnalezionych doniesień naukowych. Homogeniczność badań oceniono w obszarze metodyki oraz populacji docelowej, a także sprawdzono zgodność definicji analizowanych punktów końcowych.

3.2.2.1. Metodyka

Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Większość prac przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, w czterech badaniach zastosowano zaślepienie pojedyncze (lub częściowe), natomiast jedną pracę przeprowadzono metodą otwartej próby (INCOMIN).

Większość badań to próby kliniczne fazy III; jedno badanie zaprojektowano jako badanie fazy II, a dwie prace opisano jako badania kliniczne fazy IV. Tylko 5 prac przeprowadzono na małych liczebnie próbach (<100 pacjentów), w tym dwie dla porównania IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC (Stępień 2013 oraz INCOMIN), jedną porównującą GA vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM (Calabrese 2012), jedną porównującą GA vs PLC (Boiko 2018) oraz jedną odnoszącą się do porównania FIN vs IFNB-1b-SC (GOLDEN). Okres interwencji w większości prac wynosił 24–36 miesięcy, w 6 pracach był krótszy i wynosił 12 miesięcy (Boiko 2018, TRANSFORMS, TENERE, TOWER, DEFINE) lub 18 miesięcy (GOLDEN); z kolei w jednej pracy (SELECT) okres ten był najdłuższy, i wynosił 52 miesiące.

W większości badań wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia, zakładając włączenie wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W części prac zaadaptowano zmodyfikowaną analizę ITT, polegającą na uwzględnianiu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (Tabela 6).

Tabela 6.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

| Badanie | Porównanie | Faza | Schemat badania | | Liczba pacjentów ^a | Okres interwencji (mies.) | Sposób analizy wyników | |
|-----------------|--------------------------------|------|-----------------|------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------|------|
| | | | RCT | Zaślepienie | | | Sk | Bp |
| OPERA I | OKR vs IFNB-1a-SC | 3 | TAK | DB | 410 vs 411 | 24 | ITT | ITT |
| OPERA II | OKR vs IFNB-1a-SC | 3 | TAK | DB | 417 vs 418 | 24 | ITT | ITT |
| IFNB MS | IFNB-1b-SC vs PLC | bd | TAK | DB | 124 vs 123 | 24 | ITT | ITT |
| MSCRG | IFN-1a-IM vs PLC | 3 | TAK | DB | 158 vs 143 | 26 | ITT/mITT | ITT |
| PRISMS | IFNB-1a-SC vs PLC | bd | TAK | DB | 189 vs 184 | 24 | ITT | ITT |
| Coopolymer 1 MS | GA vs PLC | 3 | TAK | DB | 125 vs 126 | 24 | ITT | ITT |
| BEYOND | GA vs IFNB-1b-SC | 3 | TAK | DB ^{od} | 897 vs 448 | 24 | mITT | mITT |
| Calabrese 2012 | GA vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM | 4 | TAK | SB ^c | 93 vs 48 | 24 | mITT | mITT |
| REGARD | GA vs IFNB-1a-SC | 4 | TAK | PB ^h | 386 vs 378 | 24 | ITT / PP | mITT |
| FREEDOMS | FIN vs PLC | 3 | TAK | DB | 425 vs 418 | 24 | ITT | ITT |
| FREEDOMS II | FIN vs PLC | 3 | TAK | DB | 358 vs 355 | 24 | ITT | ITT |
| TRANSFORM S | FIN vs IFNB-1a-IM | 3 | TAK | DB | 431 vs 435 | 12 | mITT | mITT |
| GOLDEN | FIN vs IFNB-1b-SC | bd | TAK | SB ^c | 80 vs 28 | 18 | ITT | mITT |
| BRAVO | IFN-1a-IM vs PLC | 3 | TAK | DB ^{cg} | 447 vs 450 | 24 | ITT | mITT |

| Badanie | Porównanie | Faza | Schemat badania | | Liczba pacjentów ^a | Okres interwencji (mies.) | Sposób analizy wyników | |
|---------------------|--------------------------|------|-----------------|------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------|------|
| | | | RCT | Zaślepienie | | | Sk | Bp |
| CombiRx | GA vs IFNB-1a-IM | 3 | TAK | DB | 259 vs 250 | 36 | ITT | mITT |
| CONFIRM | GA vs DMF vs PLC | 3 | TAK | DB ^{ec} | 350 vs 363 | 24 | mITT | mITT |
| DECIDE | DAC vs IFNB-1a-IM | 3 | TAK | DB | 919 vs 922 | 24–36 | ITT | ITT |
| DEFINE | DMF vs PLC | 3 | TAK | DB | 410 vs 408 | 12 | mITT | mITT |
| EVIDENCE | IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM | bd | TAK | SB ^c | 339 vs 338 | 24 | ITT | mITT |
| INCOMIN | IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC | bd | TAK | OL ⁱ | 92 vs 96 | 24 | ITT | ITT |
| SELECT | DAC vs PLC | 2 | TAK | DB | 208 vs 204 | 52 | ITT | mITT |
| Stępień 2013 | IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC | bd | TAK | bd | 20 vs 18 | 36 | PP | nd |
| TEMSO | TERI vs PLC | 3 | TAK | DB | 359 vs 363 | 27 | mITT | mITT |
| TENERE | TERI vs IFNB-1a-SC | 3 | TAK | DB ^f | 111 vs 104 | 12 | ITT | mITT |
| TOWER | TERI vs PLC | 3 | TAK | DB | 372 vs 389 | 12 | mITT | mITT |
| Boiko 2018 | GA* vs GA vs PLC | 3 | TAK | DB | 61 vs 61 vs 28 | 12 | mITT | mITT |

Sk – analiza skuteczności; Bp – analiza bezpieczeństwa; DB – podwójne, SB – pojedyncze, PB – częściowe, OL – otwartej próby; * – analog GA (BCD-063)

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

c) Zaślepienie badaczy oceniających wyniki

d) Zaślepienie pacjentów i personelu zastosowano wyłącznie w ramionach, w których stosowano IFNB

e) Zaślepienie pacjentów i personelu zastosowano dla porównania, niewłączonego do niniejszej analizy (DMF vs PLC)

f) Zaślepienie pacjentów i personelu zastosowano wyłącznie w ramionach, w których stosowano TERI

g) Zaślepienie pacjentów i personelu zastosowano dla porównania, niewłączonego do niniejszej analizy (LAQ vs PLC)

h) Zaślepieni byli wyłącznie lekarze oceniający pacjentów pod kątem EDSS i oceny rzutów choroby

i) Zaślepieni byli wyłącznie personel oceniający wyniki MRI pacjentów

3.2.2.2. Populacja

We wszystkich pracach uwzględniano dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS, potwierdzoną wg kryteriów obowiązujących w danym okresie czasu.

We włączonych badaniach przeważał odsetek kobiet – mężczyźni stanowili w uwzględnionych ramionach od 19% do 38% badanych. Średni wiek pacjentów w poszczególnych pracach był zbliżony i wahał się w granicach od 32,6 do 40,6 lat.

W zdecydowanej większości badań czas trwania choroby oscylował w granicach od 4 do 9 lat. Jedynie w dwóch badaniach (CombiRx i Stępień 2013) choroba pacjentów trwała średnio od około roku do 2 lat, z kolei w badaniu FREEDOMS II średni czas trwania choroby oszacowano na >10 lat. Różnice w zakresie tego parametru mogą wynikać z faktu, iż w badaniach różnie interpretowano początek choroby - w części badań było to pojawienie się pierwszych objawów, z kolei w niektórych badaniach za moment zachorowania uznawano oficjalną diagnozę MS. Należy podkreślić, iż pomimo różnic w zakresie raportowanego czasu trwania choroby poszczególne badania wykazywały homogenność pod względem stopnia zaawansowania choroby wg EDSS. Wartość tego parametru była zbliżona we wszystkich

badaniach i mieściła się w przedziale od 1,9 do 3,0 pkt. Porównywalna była również średnia liczba rzutów w ciągu ostatniego roku, która wynosiła od 1,0 do 1,7.

W kilku pracach kryterium kwalifikacji pacjentów do badania był brak wcześniejszego leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby. W większości badań dopuszczano jednak stosowanie DMT, a odsetek osób wcześniej leczonych wahał się w zależności od badania od 9% do 74%. W pracach, w których uściślono jakie leki stosowali pacjenci, zdecydowanie największy udział miały IFNB oraz GA. W badaniu FREEDOMS II raportowano również pacjentów wcześniej leczonych NAT, jednak stanowili oni niewielki odsetek (ok. 6%). W pozostałych przypadkach, jeżeli raportowano stosowanie leków innych niż IFNB oraz GA to nie stanowiły one więcej niż 1% (Tabela 7).

Tabela 7.
Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej

| Badanie | Porównanie | Średni wiek w latach | Odsetek mężczyzn (%) | Czas trwania choroby w latach | Wcześniejsze DMT (%) | | | Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia | Wyjściowy wynik EDSS |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|----------|--|----------------------|
| | | | | | Ogółem | IFNB | GA | | |
| OPERA I | OKR vs IFNB-1a-SC | 37,1 vs 36,9 | 34 vs 34 | 6,7 vs 6,3 ^a | 26 vs 29 ^e | 20 vs 21 | 8 vs 9 | 1,3 vs 1,3 | 2,9 vs 2,8 |
| OPERA II | OKR vs IFNB-1a-SC | 37,2 vs 37,4 | 35 vs 33 | 6,7 vs 6,7 ^a | 27 vs 25 ^e | 19 vs 18 | 10 vs 11 | 1,3 vs 1,3 | 2,8 vs 2,8 |
| IFNB MS | IFNB-1b-SC vs PLC | 35,2 vs 36,0 | 38 vs 35 | 4,7 vs 3,9 ^d | bd | bd | bd | bd | 3,0 vs 2,8 |
| MSCRG | IFN-1a-IM vs PLC | 36,7 vs 36,9 | 25 vs 28 | 6,6 vs 6,4 | 0 | 0 | 0 | 1,2 vs 1,2 | 2,4 vs 2,3 |
| PRISMS | IFNB-1a-SC vs PLC | 35,6 vs 34,6 | 34 vs 25 | 5,4 vs 6,4 ^b | 0 | 0 | 0 | bd | 2,5 vs 2,4 |
| Coopolymer 1 MS | GA vs PLC | 34,6 vs 34,3 | 30 vs 24 | 7,3 vs 6,6 | bd | bd | 0 | bd | 2,8 vs 2,4 |
| BEYOND | GA vs IFNB-1b-SC | 35,2 vs 35,8 | 32 vs 30 | 5,1 vs 5,3 | 0 | 0 | 0 | 1,6 vs 1,6 | 2,28 vs 2,35 |
| Calabrese 2012 | GA vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM | 38,9 vs 35,9 vs 34,8 | 27 vs 31 vs 32 | 5,5 vs 5,7 vs 5,3 | 0 | 0 | 0 | 1,3 vs 1,2 vs 1,2 | 2,1 vs 1,9 vs 1,9 |
| REGARD | GA vs IFNB-1a-SC | 36,7 vs 36,8 | 31 vs 28 | 5,93 vs 6,55 ^a | 0 | 0 | 0 | bd | 2,35 vs 2,33 |
| FREEDOMS I | FIN vs PLC | 36,6 vs 37,2 | 30 vs 29 | 8,0 vs 8,1 ^a | 43 vs 40 | bd | bd | 1,5 vs 1,4 | 2,3 vs 2,5 |
| FREEDOMS II | FIN vs PLC | 40,6 vs 40,1 | 23 vs 19 | 10,4 vs 10,6 ^a | 74 vs 73 ^f | 61 vs 59 | 36 vs 41 | 1,4 vs 1,5 | 2,4 vs 2,4 |
| TRANSFORMS | FIN vs IFNB-1a-IM | 36,7 vs 36,0 | 34,6 vs 32,2 | 7,5 vs 7,4 ^a | 55 vs 56 ^g | 51 vs 48 | 13 vs 15 | 1,5 vs 1,5 | 2,24 vs 2,19 |
| GOLDEN | FIN vs IFNB-1b-SC | 40,2 vs 37,6 | 29 vs 32 | 5,0 vs 4,7 | 52 vs 46 | bd | bd | 1,5 vs 1,2 | 2,8 vs 2,1 |
| BRAVO | IFN-1a-IM vs PLC | 38,5 vs 37,5 ^b | 31 vs 29 | 5,3 vs 4,7 ^b | 9 vs 6 | bd | bd | 1,0 vs 1,0 | 2,5 vs 2,5 |
| CombiRx | GA vs IFNB-1a-IM | 39 vs 37,6 | 28,6 vs 30,8 | 1,0 vs 1,4 | bd | bd | bd | 1,6 vs 1,7 | 1,9 vs 2,0 |
| CONFIRM | GA vs DMF vs PLC | 36,7 vs 36,9 | 29 vs 31 | 4,4 vs 4,8 ^d | 29 vs 31 | bd | 0 | 1,4 vs 1,4 | 2,6 vs 2,6 |
| DECIDE | DAC vs IFNB-1a-IM | 36,4 vs 36,2 | 32 vs 32 | 7,0 vs 6,9 ^a | 41 vs 41 | bd | bd | 1,5 vs 1,6 | 2,5 vs 2,5 |
| DEFINE | DMF vs PLC | 38,1 vs 38,5 | 28 vs 25 | 5,6 vs 5,8 ^d | 40 vs 42 | bd | bd | 1,3 vs 1,3 | 2,4 v 2,5 |

| Badanie | Porównanie | Średni wiek w latach | Odsetek mężczyzn (%) | Czas trwania choroby w latach | Wcześniejsze DMT (%) | | | Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia | Wyjściowy wynik EDSS |
|---------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|----------|--|----------------------|
| | | | | | Ogółem | IFNB | GA | | |
| EVIDENCE | IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM | 38,3 vs 37,4 | 25 vs 25 | 4,0 vs 4,1 | bd | bd | bd | bd | 2,3 vs 2,3 |
| INCOMIN | IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC | 34,9 vs 38,8 | 38 vs 31 | 6,7 vs 5,9 | 0 | 0 | 0 | bd | 2,0 vs 2,0 |
| SELECT | DAC vs PLC | 35,3 vs 36,6 | 33 vs 37 | 3,0 vs 2,0 ^d | 25 vs 24 | bd | bd | 1,4 vs 1,3 | 2,8 vs 2,7 |
| Stepien 2013 | IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC | 32,6 vs 33,5 | 35 vs 28 | 1,6 vs 1,9 | bd | bd | bd | bd | 2,3 vs 2,1 |
| TEMSo | TERI vs PLC | 37,8 vs 38,4 | 29 vs 34 | 8,7 vs 8,6 ^a | 28 vs 25 | 25 vs 21 | 10 vs 12 | 1,3 vs 1,4 | 2,7 vs 2,7 |
| TENERE | TERI vs IFNB-1a-SC | 36,8 vs 37,0 | 29,7 vs 31,7 | 6,6 vs 7,7 ^a | 12 vs 24 ^e | 7 vs 15 | 6 vs 12 | 1,4 vs 1,2 | 2,3 vs 2,0 |
| TOWER | TERI vs PLC | 38,2 vs 38,1 | 31 vs 30 | 8,2 vs 7,6 ^a | 34 vs 35 | 27 vs 25 | 10 vs 13 | 1,4 vs 1,4 | 2,7 vs 2,7 |
| Boiko 2018 | GA* vs GA vs PLC | bd | bd | 5,53 vs 4,45 vs 4,44 | bd | bd | bd | 1,28 vs 1,28 vs 1,21 | bd |

Dane raportowano jako średnia +/- SD, chyba że podano inaczej. * – analog GA (BCD-063)

a) Czas od pojawienia się pierwszych objawów

b) Mediana.

c) Istotna statystycznie różnica pomiędzy ramionami badania

d) Czas od diagnozy

e) w badaniu dopuszczono stosowanie fingolimodu, natalizumabu oraz fumaranu dimetylu, aczkolwiek odsetek pacjentów stosujących te terapie nie stanowił więcej niż 1% w każdym z ramion

f) pacjenci stosowali również natalizumab – 5% w ramieniu FIN i 7% w ramieniu PLC

g) w badaniu dopuszczono stosowanie natalizumabu, aczkolwiek odsetek pacjentów stosujących tą terapię nie stanowił więcej niż 1% w każdym z ramion

3.2.2.3. Punkty końcowe

W większości włączonych do analizy prac pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły redukcji rzutów choroby lub progresji mierzonej w skali EDSS.

Rzuty choroby definiowane były jako nowe lub pogarszające się stany neurologiczne związane z MS. W większości prac podkreślano, że objawy te nie powinny być związane z gorączką lub infekcją; w jednym z badań w definicji dodatkowo wykluczono zranienie lub zdarzenia niepożądane leku. Ponadto, rzut powinien wystąpić po minimum 30 dniach, w których stan neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. W większości definicji czas utrzymywania się rzutu MS powinien wynosić minimum 24 godz., z kolei w części badań kryteria narzucały konieczność utrzymywania się zaburzeń neurologicznych przez co najmniej 48 godz. (MSCRG, Coopolymer 1 MS, REGARD, BRAVO). W części badań dla rozpoznania rzutu MS wymagano, aby pojawienie się nowych zaburzeń neurologicznych pozostawało w korelacji z pogorszeniem wyniku o $\geq 0,5$ punktu w skali EDSS lub o minimum 1 punkt w układach czynnościowych (z wyłączeniem funkcji jelita grubego, pęcherza moczowego lub funkcji kognitywnych). W jednym z badań (IFNB MS) kryterium wystąpienia nowego rzutu stanowiło stwierdzenie co najmniej 1 nowej zmiany, lub powiększenie istniejącej, w obrazie MRI.

We wszystkich badaniach progresję definiowano jako utrwalone pogorszenie wyniku w skali EDSS o ≥ 1 pkt. W części badań osobne kryterium dotyczyło dla pacjentów z wyjściowym EDSS równym 0, dla których stwierdzenie progresji następowało dopiero w momencie wzrostu EDSS o 1,5 punktu. Ponadto w części badań u pacjentów z wyjściowo wyższymi wartościami EDSS (EDSS $\geq 5,5$) wzrost punktacji o 0,5 był wystarczający do stwierdzenia trwałej progresji niesprawności (Tabela 8).

Tabela 8.
Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

| Badania | Rzuty MS | Progresja niesprawności |
|------------------------|--|--|
| OPERA 1 | Wystąpienie nowego lub pogorszenie się istniejącego neurologicznego objawu związanego z MS, utrzymujące się > 24 godziny, niezwiązane z innymi czynnikami klinicznymi np. gorączką, infekcją, zranieniem czy zdarzeniem niepożądanym związanym z lekiem, poprzedzone ≥ 30 dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. Objawom musi towarzyszyć pogorszenie stanu neurologicznego adekwatne do pogorszenia o przynajmniej pół punktu na skali EDSS lub o 2 punkty na jednej ze skal czynnościowych, lub o 1 punkt na dwóch lub więcej skalach czynnościowych (brano pod uwagę wyłącznie układy: piramidowy, czuciowy, mózdzku, pnia mózgu lub czynności narządu wzroku oraz zdolności poruszania się) | Wzrost EDSS o ≥ 1 punkt (lub 0,5 punktu jeśli wynik początkowy EDSS był wyższy niż 5,5) |
| OPERA 2 | | |
| IFNB MS | Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z MS, z towarzyszącym adekwatnym zaburzeniem neurologicznym, trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki i poprzedzone ≥ 30 dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. Stwierdzenie rzutu było jednoznaczne z tym, że wg badacza pojawiła się ≥ 1 nowa zmiana w obrazie MRI lub nastąpiło powiększenie już istniejącej. | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym |
| MSCRG | Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego, trwające ≥ 48 godz., u pacjenta, którego stan neurologiczny był stabilny lub poprawiający się przez ≥ 30 dni, połączone z obiektywną zmianą w ocenie neurologicznej (pogorszenie o 0,5 pkt. w skali EDSS lub o ≥ 1 pkt w układach czynnościowych dotyczących układu piramidowego, mózdzku, pnia mózgu lub czynności narządu wzroku). | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym |
| PRISMS | Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z aktywnością MS, trwające ≥ 24 godz., poprzedzone ≥ 30 dniami, w których stan pacjenta był stabilny lub poprawiający się. | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym |
| Coopolymer 1 MS | Wystąpienie lub ponowne pojawienie się ≥ 1 zaburzenia neurologicznego utrzymującego się ≥ 48 godz. bezpośrednio poprzedzonego przez relatywnie stabilny lub poprawiający się stan neurologiczny trwający ≥ 30 dni, potwierdzone przez obiektywne zmiany w badaniu neurologicznym obejmujące wzrost o $\geq 0,5$ stopnia w skali EDSS, ≥ 2 pkt. w 1 z 7 układów czynnościowych lub ≥ 1 pkt w ≥ 2 układach czynnościowych. Zdarzenia z wystąpieniem gorączki nie były uznawane za rzuty choroby. Za zmiany w skali EDSS lub układach czynnościowych nie mogła być odpowiedzialna obecność zaburzeń dotyczących tylko czynności jelita grubego i pęcherza moczowego lub funkcji kognitywnych. | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym |
| BEYOND | Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, trwających ≥ 24 godz., oddzielonych od poprzedniego zdarzenia o co najmniej 30 dni, bez wystąpienia gorączki lub infekcji, związane ze wzrostem punktacji EDSS lub oceny układów czynnościowych. | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym |
| Calabrese 2011 | Brak informacji w badaniu | Brak informacji w badaniu |

| Badania | Rzuty MS | Progresja niesprawności |
|---|---|---|
| REGARD | Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego utrzymujące się ≥ 48 godz., bez gorączki, z lub bez zmian w skali EDSS. | 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 ≥ 5 . |
| FREEDOMS I FREEDOMS II | Wystąpienie objawów połączonych ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych) | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła co najmniej 5,5) |
| TRANSFORMS | Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego nawrotu, trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki i infekcji, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ pkt. w EDSS lub ≥ 2 pkt. w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 pkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych) | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła co najmniej 5,5) |
| GOLDEN | bd | nd |
| Boiko 2018 | bd | bd |
| BRAVO | Wystąpienie nowego lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, bez towarzyszącej gorączki, trwającego ≥ 48 godz., poprzedzonego ≥ 30 dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych. | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła co najmniej 5,5) |
| CombiRx | Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego nawrotu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki (lub infekcji), połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych) | Wzrost o 1 punkt EDSS (jeśli wynik początkowy jest ≤ 5) lub o 0,5 punktu (gdy wartość początkowa jest $\geq 5,5$) |
| CONFIRM EVIDENCE | Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa poprzedzone ≥ 30 dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji. | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym |
| DECIDE | Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz. | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym dla EDSS ≥ 1 (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0) |
| DEFINE SELECT | Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa. | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym dla EDSS ≥ 1 (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0) |
| INCOMIN | Wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów ze zmianą o ≥ 1 stopień w ocenie jednego z układów czynnościowych, utrzymujące się ≥ 24 godz., bez gorączki, poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez ≥ 30 dni | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym |

| Badania | Rzuty MS | Progresja niesprawności |
|------------------------------|--|--|
| Stępień 2013 | Wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów neurologicznych związanych z MS, trwających ≥ 24 godz., poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez ≥ 30 dni | nd |
| TEMSO TOWER | Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego rzutu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych) | Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła więcej niż 5,5) |
| TENERE | Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego rzutu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych) | nd |

3.2.2.4. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania różnią się pomiędzy sobą odnośnie do metodyki i populacji włączonej do badań. W zakresie metodyki różnice te są niewielkie – największa heterogeniczność dotyczyła długości okresu interwencji oraz obecności podwójnego zaślepienia. Z uwagi na subiektywny charakter ocenianych punktów końcowych brak zaślepienia stanowi istotne ograniczenie oraz może być źródłem błędu systematycznego wpływającego na ocenę efektywności. W związku z tym **w wariancie podstawowym** meta-analizy sieciowej uwzględniono wyłącznie badania z podwójnym zaślepieniem, natomiast badania niezaślepienie oraz z zaślepieniem pojedynczym włączono tylko wówczas, gdy było to konieczne do utworzenia sieci połączeń, a także w ramach **analizy wrażliwości**¹.

Z kolei w odniesieniu do populacji docelowej zaobserwowano różnice dotyczące wcześniejszego leczenia pacjentów. W większości badań dopuszczano stosowanie DMT, a odsetek osób wcześniej leczonych wahał się w zależności od badania od 9% do 74%. Przeprowadzenie porównania pośredniego w populacji pacjentów z chorobą aktywną mimo leczenia DMT nie jest jednak możliwe – ze względu na brak możliwości zbudowania sieci MTC. Co więcej, nawet, gdyby taka sieć mogła powstać, to porównanie pośrednie byłoby obciążone bardzo wysoką niepewnością ze względu na niską liczebność grup pacjentów i w konsekwencji szerokie przedziały ufności.

Mimo stwierdzonych pewnych różnic pomiędzy badaniami, zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego metodą MTC, biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej OKR względem opcjonalnych terapii.

3.2.3. Wiarygodność metodyczna badań

Badania odnoszące się do OKR (OPERA I i OPERA II) charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zdecydowanej większości obszarów. Wysokie ryzyko w obu pracach przyznano jedynie w zakresie kompletności danych z uwagi na niejasny opis przyczyn utraty pacjentów z badań.

Z kolei w badaniach dotyczących komparatorów ocena ryzyka błędu różniła się w zależności od obszaru. Ryzyko błędu dotyczące procesu randomizacji oraz zaślepienia wyników (zarówno odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa) zostało ocenione w większości prac jako niskie. We wszystkich włączonych badaniach raportowano niskie ryzyko błędu w kontekście selektywnego raportowania wyników. Z kolei w odniesieniu do ukrycia kodu alokacji ryzyko zostało w większości badań uznane za niejasne. Obszar dotyczący kompletności danych charakteryzował się niejasnym ryzykiem w ponad połowie ocenianych badań. Najwięcej przypadków przyznania wysokiego ryzyka błędu raportowano w obszarze dotyczącym zaślepienia pacjentów i personelu - zarówno w domenie dotyczącej skuteczności

¹ Wyłącznie do analizy wrażliwości włączono badania Stępień 2013, INCOMIN, IFNB MS, DEFINE, REGARD, BEYOND, CONFIRM, TEMSO, TOWER, TENERE, GOLDEN.

jak i bezpieczeństwa. W żadnym z badań nie odnaleziono dodatkowych obszarów, które mogłyby obniżyć ryzyko błędu systematycznego. (Tabela 9)

Szczegółowe uzasadnienie ocen ryzyka błędu systematycznego wg. narzędzia Cochrane Handbook przedstawiono w Aneksie (A.2).

Tabela 9
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne |
|----------------|---------------------|-----------------------|--|---------------------------|--|---------------------------|--------------------|---------------------------------|------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | Zaślepienie oceny wyników | | | |
| OPERA I | N | N | N | N | N | N | W | N | N |
| OPERA II | N | N | N | N | N | N | W | N | N |
| FREEDOMS I | N | NJ | N | N | N | N | NJ | N | N |
| FREEDOMS II | N | NJ | N | N | N | N | N | N | N |
| TRANSFORMS | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| GOLDEN | NJ | NJ | W | N | W | N | W | N | N |
| SELECT | N | N | N | N | N | N | NJ | N | N |
| DECIDE | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| Copolymer 1 MS | NJ | NJ | N | NJ | N | NJ | NJ | N | N |
| CONFIRM | N | N | W | N | W | N | NJ | N | N |
| CombiRx | N | NJ | N | N | N | N | W | N | N |
| Calabrese 2012 | N | NJ | W | N | W | N | W | N | N |
| REGARD | N | NJ | W | N | W | N | W | N | N |
| BEYOND | N | NJ | W | N | W | N | NJ | N | N |
| TEMZO | N | NJ | N | NJ | N | NJ | N | N | N |
| TOWER | N | N | N | N | N | N | NJ | N | N |
| TENERE | NJ | NJ | W | NJ | W | NJ | NJ | N | N |
| MSCRG | N | NJ | N | N | N | N | NJ | N | N |
| BRAVO | N | NJ | W | N | W | N | NJ | N | N |
| PRISMS | N | NJ | N | N | N | N | N | N | N |

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne |
|--------------|---------------------|-----------------------|--|---------------------------|--|---------------------------|--------------------|---------------------------------|------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | Zaślepienie oceny wyników | | | |
| IFNB MS | NJ | NJ | N | NJ | N | NJ | NJ | N | N |
| EVIDENCE | N | W | W | N | W | N | N | N | N |
| INCOMIN | N | N | W | N | W | N | NJ | N | N |
| Stępień 2013 | NJ | NJ | NJ | NJ | NJ | NJ | W | N | N |
| DEFINE | N | N | N | N | N | NJ | N | N | N |
| Boiko 2018 | NJ | NJ | N | N | N | N | NJ | N | N |

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Analiza skuteczności

4.1.1. Porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC w populacji ogólnej

4.1.1.1. Progresja niesprawności MS

Wyniki metaanalizy wskazują, że OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC istotnie statystycznie zmniejszył ryzyko wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni (CDP12), jak i progresji niesprawności utrwalonej przez 24 tygodnie (CDP24; Tabela 10). Ponadto odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy stopnia sprawności trwającej przynajmniej 12 tygodni był znamienne wyższy w grupie leczonej OKR w porównaniu z ramieniem IFNB-1a-SC (Tabela 10).

Tabela 10.
Progresja niesprawności MS dla porównania OKR vs IFB-1a-SC

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR/HR [95% CI] | NNT/RD [95% CI] | p |
|---|----------------|-----------------------|--|--------------------------------|------------------|
| CDP12 | | | | | |
| OPERA I | 31/410 (7,6) | 50/411 (12,2) | OR = 0,59 [0,37; 0,95] HR^a = 0,57 [0,37; 0,90] | NNT = 22 [12; 186] | 0,01 |
| OPERA II | 44/417 (10,6) | 63/418 (15,1) | OR=0,66 [0,44; 1,003] HR^a = 0,63 [0,42; 0,92] | RD = -0,05 [-0,09; 0,00003] | 0,02 |
| Metaanaliza | 75/827 (9,1) | 113/829 (13,6) | OR = 0,63 [0,46; 0,86] HR^a=0,60 [0,45; 0,81] | NNT = 22 [14; 66] | <0,001 |
| CDP24 | | | | | |
| OPERA I | 24/410 (5,9) | 39/411 (9,5) | OR = 0,59 [0,35; 1,01] HR^a = 0,57 [0,34; 0,95] | NNT = 28 [14; 28920] | 0,03 |
| OPERA II | 33/417 (7,9) | 48/418 (11,5) | OR = 0,66 [0,42; 1,06] HR^a = 0,63 [0,40; 0,98] | RD = -0,04 [-0,08; 0,004] | 0,04 |
| Metaanaliza | 57/827 (6,9) | 87/829 (10,5) | OR = 0,63 [0,45; 0,89] HR^a = 0,60 [0,43; 0,84] | NNT = 28 [16; 112] | 0,003 |
| Poprawa sprawności utrwalona przez 12 tyg. | | | | | |
| OPERA I | 62/310 (20) | 38/306 (12,4) | OR = 1,76 [1,14; 2,74] | NNT = 14 [8; 56] | 0,01 |
| OPERA II | 68/318 (21,4) | 58/308 (18,8) | OR = 1,17 [0,79; 1,73] | RD = 0,03 [-0,04; 0,09] | NS |
| Metaanaliza | 130/628 (20,7) | 96/614 (15,6) | OR = 1,41 [1,05; 1,88] | NNT = 20 [11; 129] | 0,02 |

a) wynik raportowany w publikacji źródłowej
CDP12/24 – utrwalona progresja niesprawności trwająca min. 12 tygodni / 24 tygodnie

4.1.1.2. Rzuty choroby

Roczna częstość rzutów choroby

Rzuty MS mają istotny wpływ na stopień niesprawności u pacjentów. Wykazano, że przebyty rzut wiąże się ze wzrostem niesprawności w skali EDSS o >0,5 punktu średnio u 42% pacjentów z RRMS i o ≥ 1 punkt średnio u 28% chorych na RRMS. [42]

Metaanaliza badań OPERA I i II wykazała, że stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC wiąże się z blisko 50-procentową redukcją rocznej częstości występowania rzutów choroby. (Tabela 11).

W fazie przedłużonej, w ramach której wszyscy pacjenci stosowali OKR, nieskorygowana częstość rzutów była numerycznie niższa niż ta, którą obserwowano w ramieniu OKR podczas fazy zaślepionej. Oznacza to, że efekt leczenia OKR utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym; co więcej, ARR ulega redukcji w miarę upływu czasu. Ponadto wartości ARR uzyskane wśród leczonych OKR w fazie przedłużenia były zbliżone u wszystkich pacjentów niezależnie od przyjmowanej interwencji we wcześniejszym badaniu z randomizacją (Tabela 11).

Tabela 11.
Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

| Badanie | OKR | | IFNB-1a-SC | | OKR vs IFNB-1a-SC | p |
|---|---|--------------------|------------|--------------------|--------------------------------------|------------------|
| | n | Estymator [95% CI] | n | Estymator [95% CI] | ReR [95% CI] | |
| Badanie podstawowe | | | | | | |
| OPERA I | 410 | 0,16 [0,12–0,20] | 411 | 0,29 [0,24; 0,36] | 0,54 [0,40; 0,72]^a | <0,001 |
| OPERA II | 417 | 0,16 [0,12–0,20] | 418 | 0,29 [0,23; 0,36] | 0,53 [0,40; 0,71]^a | <0,001 |
| Metaanaliza | 827 | 0,16 [0,13–0,19] | 829 | 0,29 [0,25; 0,34] | 0,53 [0,44; 0,66] | <0,001 |
| Przedłużenie badania^b | | | | | | |
| OPERA I | Wcześniej leczeni OKR^c | 352 | 0,12 | - | - | - |
| | Wcześniej leczeni IFNB-1a-SC^d | 326 | 0,09 | - | - | - |
| OPERA II | Wcześniej leczeni OKR^c | 350 | 0,10 | - | - | - |
| | Wcześniej leczeni IFNB-1a-SC^d | 297 | 0,12 | - | - | - |

a) Wartości raportowane w publikacji

b) W badaniu extension raportowano nieskorygowaną wartość ARR

c) Pacjenci przypisani do ramienia OKR w badaniu podstawowym

d) Pacjenci przypisani do ramienia IFNB-SC w badaniu podstawowym

ReR- iloraz częstości

Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby

Wyniki metaanalizy wskazują, że odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby w trakcie 96-tygodniowej terapii OKR była dwukrotnie wyższa w porównaniu z leczeniem IFNB-1a-SC (Tabela 12).

Tabela 12
Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-S.C. n/N (%) | OR [95% CI] | NNT/RD [95% CI] | p |
|-------------|----------------|----------------------|--------------------------|------------------------|----|
| OPERA I | 330/410 (80,4) | 274/411 (66,7) | 2,06 [1,50; 2,84] | NNT = 8 [6; 13] | bd |
| OPERA II | 329/417 (78,9) | 270/418 (64,5) | 2,05 [1,50; 2,79] | NNT = 7 [5; 13] | bd |
| Metaanaliza | 659/827 (79,7) | 544/829 (65,6) | 2,06 [1,65; 2,57] | NNT = 8 [6; 11] | bd |

4.1.1.3. Ocena funkcjonowania pacjenta

Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC przyczyniło się do istotnej statystycznie poprawy funkcjonowania pacjentów mierzonej z zastosowaniem skali MSFC, służącej do oceny sprawności układu motorycznego i funkcji poznawczych (Tabela 13). Uzyskany wynik oznacza istotną poprawę funkcji kończyn dolnych mierzonych szybkością chodzenia, sprawności kończyn górnych oraz poprawę funkcji poznawczych.

Tabela 13.
Poprawa stanu zdrowia pacjentów (średnia skorygowana punktacja na skali MSFC) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

| Badanie | OKR | | IFNB-1a-SC | | OKR vs IFNB-1a-SC | p |
|-------------|-----|-------------------|------------|-------------------|--------------------------------------|--------------|
| | n | Średnia [95% CI] | n | Średnia [95% CI] | MD [95% CI] | |
| OPERA I | 410 | 0,21 [0,15; 0,27] | 411 | 0,17 [0,11; 0,24] | 0,04 [-0,05; 0,13] ^a | NS |
| OPERA II | 417 | 0,28 [0,22; 0,33] | 418 | 0,17 [0,11; 0,23] | 0,11 [0,03; 0,19]^b | 0,004 |
| Metaanaliza | 827 | 0,25 [0,21; 0,29] | 829 | 0,17 [0,13; 0,21] | 0,08 [0,02; 0,14]^c | 0,004 |

a)Wynik podany w publikacji: 0,04 [-0,04; 0,12]

b)Wynik podany w publikacji 0,11 [0,03; 0,18]

c)Wyniki podany w publikacji 0,08 [0,03; 0,13]

4.1.1.4. Brak aktywności choroby

W badaniach OPERA I i II oceniano także złożone punkty końcowe odnoszące się do braku aktywności choroby (NEDA, *ang. no evidence of disease activity*) oraz braku aktywności i braku progresji choroby (NEPAD, *ang. no evidence of progression or active disease*):

- stan NEDA w obu badaniach definiowany był jako stan charakteryzujący się brakiem wystąpienia rzutów choroby, brakiem epizodów progresji niesprawności potwierdzonym w ciągu 12 tygodni, brakiem nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 MRI oraz brakiem zmian Gd⁺,
- stan NEPAD opisano w publikacji dodatkowej (Havrdova 2017) obejmującej łączną analizę wyników badań OPERA I i OPERA II; NEPAD zdefiniowano jako:
 - brak klinicznych dowodów na progresję choroby (rozumiane jako brak progresji choroby potwierdzony w okresie 12 tyg. tj.: brak wzrostu o $\geq 1/0,5$ punktu na skali EDSS, jeśli wartość początkowa EDSS była równa odpowiednio $\leq 5,5 / > 5,5$; brak potwierdzonej progresji o $\geq 20\%$ zbadanej na podstawie testu 9 otworów i czasu przejścia 25 stóp)
 - oraz brak klinicznych dowodów na aktywność choroby (rozumiane jako brak nowych/powiększających się zmian T2 i brak zmian Gd⁺ w obrazie T1 oraz brak rzutów choroby).

Wyniki metaanalizy wskazują, że szansa wystąpienia stanu bez aktywności choroby (NEDA) oraz stanu bez aktywności i bez progresji choroby (NEPAD) w trakcie 2-letniej terapii OKR była ponad dwukrotnie wyższa w porównaniu z leczeniem IFNB-1a-SC. W przypadku rozpatrywania okresu od 6 miesięcy do 2 lat (analizowanego *post-hoc*), szansa wystąpienia NEDA była ponad 3-krotnie wyższa u pacjentów stosujących OKR w stosunku do terapii IFN-1a-SC (Tabela 14).

Tabela 14.

Brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

| Okres obserwacji | Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNT [95% CI] | p |
|------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| NEDA | | | | | | |
| do 2 lat | OPERA I | 183/382 (47,9) | 112/384 (29,2) | 2,23 [1,66; 3,01] | 6 [4; 9] | <0,001 |
| | OPERA II | 180/379 (47,5) | 94/375 (25,1) | 2,70 [1,99; 3,68] | 5 [4; 7] | <0,001 |
| | Metaanaliza | 363/761 (47,7) | 206/759 (27,1) | 2,45 [1,98; 3,03] | 5 [4; 7] | <0,001 |
| od 6 miesięcy do 2 lat | Metaanaliza | 538/745 (72,2) | 296/706 (41,9) | 3,60 [2,89; 4,48] | 15 [11; 24] | <0,0001 |
| NEPAD | | | | | | |
| do 2 lat | Metaanaliza ^a | 290/740 (39,3) | 162/753 (21,5) | 2,35 [1,87; 2,95] | 6 [5; 8] | <0,0001 |

a) Dostępne tylko wyniki łączne dla badań OPERA I i OPERA II

4.1.1.5. Zmiany w obrazie MRI

Prawdopodobieństwo wystąpienia nowych zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu Gd w grupie OKR było istotnie statystycznie mniejsze niż w ramieniu IFNB-1a-SC. Również odsetek pacjentów ze zmianami widocznymi na obrazach T2-zależnych był istotnie statystycznie mniejszy u pacjentów leczonych OKR w porównaniu z pacjentami otrzymującymi IFNB-1a-SC (Tabela 15).

Ponadto w grupie OKR istotnie statystycznie mniejsza niż w ramieniu IFNB-1a-SC była średnia liczby zmian widocznych na 1 skanie MRI.. OKR charakteryzował się niemal całkowitym wyeliminowaniem zmian Gd+ w obrazie T1 – wykazano 95% procentową redukcję częstości tych zmian w obrazie MRI. Również redukcja nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 była znacząca – odnotowano spadek częstości ich pojawiania się o 81%. Redukcja nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1 podczas stosowania OKR wyniosła 61%. (Tabela 16).

Dodatkowo metaanaliza wyników badań OPERA I i OPERA II wykazała, że średnia procentowa wartość spadku objętości mózgu była znamienne niższa w przypadku pacjentów leczonych OKR w porównaniu do chorych leczonych za pomocą IFN-1a-SC (Tabela 16).

Tabela 15.
Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR vs IFB-1a-SC (dane dychotomiczne)

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95%CI] | NNT [95% CI] | p |
|--|----------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|----|
| Pacjenci ze zmianą Gd+ w obrazie T1 | | | | | |
| OPERA I | 34/410 (8,3) | 124/411 (30,2) | 0,21 [0,14; 0,32] | 5 [4; 6] | bd |
| OPERA II | 41/417 (9,8) | 151/418 (36,1) | 0,19 [0,13; 0,28] | 4 [4; 5] | bd |
| Metaanaliza | 75/827 (9,0) | 275/829 (33,2) | 0,20 [0,15; 0,26] | 5 [4; 5] | bd |
| Pacjenci z nową lub powiększającą się zmianą w obrazie T2 | | | | | |
| OPERA I | 157/410 (38,3) | 252/411 (61,3) | 0,39 [0,30; 0,52] | 5 [4; 7] | bd |
| OPERA II | 163/417 (39,1) | 259/418 (62,0) | 0,39 [0,30; 0,52] | 5 [4; 7] | bd |
| Metaanaliza | 320/827 (38,7) | 511/829 (61,6) | 0,39 [0,32; 0,48] | 5 [4; 6] | bd |

Tabela 16.
Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR vs IFB-1a-SC (dane ciągłe)

| Badanie | OKR | | IFNB-1a-SC | | OKR vs IFNB-1a-SC | p |
|---|-----|-----------------------------------|------------|--------------------------------|--|------------------|
| | n | Estymator [95% CI] | n | Estymator [95% CI] | ReR/WMD [95% CI] | |
| Zmiany Gd+ w obrazie T1 w 96 tyg. (średnia liczba/1 skan) | | | | | | |
| OPERA I | 410 | 0,02 [0,01; 0,03] | 411 | 0,29 [0,20; 0,41] | ReR = 0,06 [0,03; 0,10]* | <0,001 |
| OPERA II | 417 | 0,02 [0,01; 0,04] | 418 | 0,42 [0,31; 0,56] | ReR = 0,05 [0,03; 0,09]* | <0,001 |
| Metaanaliza | 827 | 0,02 [0,01; 0,03] | 829 | 0,34 [0,26; 0,42] ^a | ReR = 0,05 [0,03; 0,08]^b | <0,001 |
| Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2 w 96 tyg. (średnia liczba/1 skan) | | | | | | |
| OPERA I | 410 | 0,32 [0,26; 0,41] | 411 | 1,41 [1,12; 1,78] | ReR = 0,23 [0,17; 0,30]* | <0,001 |
| OPERA II | 417 | 0,33 [0,26; 0,41] | 418 | 1,90 [1,54; 2,36] | ReR = 0,17 [0,13; 0,23]* | <0,001 |
| Metaanaliza | 827 | 0,33 [0,27; 0,38] ^c | 829 | 1,64 [1,16; 2,12] ^d | ReR = 0,19 [0,15; 0,23]^e | <0,001 |
| Nowe zmiany hipointensywne w obrazie T1 w 96 tyg. (średnia liczba/1 skan) | | | | | | |
| OPERA I | 410 | 0,42 [0,34; 0,52] | 411 | 0,98 [0,78; 1,24] | ReR = 0,43 [0,33; 0,56]* | <0,001 |
| OPERA II | 417 | 0,45 [0,36; 0,56] | 418 | 1,26 [1,00; 1,57] | ReR = 0,36 [0,27; 0,47]* | <0,001 |
| Metaanaliza | 827 | 0,43 [0,37; 0,50] ^f | 829 | 1,09 [0,91; 1,27] ^g | ReR = 0,39 [0,31; 0,47]^h | <0,001 |
| Zmiana objętości mózgu między 24 a 96 tyg. wyrażona w % (średnia) | | | | | | |
| OPERA I | 410 | -0,57 [-0,66; -0,49] | 411 | -0,74 [-0,83; -0,65] | WMD = 0,17 [0,05; 0,29] | 0,004 |
| OPERA II | 417 | -0,64 [-0,73; -0,54] | 418 | -0,75 [-0,85; -0,65] | WMD = 0,11 [-0,03; 0,25] | NS |
| Metaanaliza | 827 | -0,60 [-0,66; -0,54] ⁱ | 829 | -0,74 [-0,81; -0,68] | WMD = 0,14 [0,05; 0,24] | 0,002 |

ReR-iloraz częstości

* – Dane raportowane w publikacji

- a) Wynik podany w publikacji 0,36 [0,28; 0,45]
 b) Wynik podany w publikacji 0,06 [0,04; 0,08]
 c) Wynik podany w publikacji 0,33 [0,28; 0,39]
 d) Wynik podany w publikacji 1,68 [1,44; 1,97]
 e) Wynik podany w publikacji 0,20 [0,16; 0,24]
 f) Wynik podany w publikacji 0,44 [0,37; 0,51]
 g) Wynik podany w publikacji 1,14 [0,97; 1,34]
 h) Wynik podany w publikacji 0,38 [0,32; 0,46]
 i) Wynik podany w publikacji -0,60 [-0,67; -0,54]

4.1.1.6. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

Wyniki metaanalizy wykazały, że odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii z jakiegokolwiek przyczyny był znamienne statystycznie niższy w grupie OKR w porównaniu z grupą IFNB-1a-SC. (Tabela 17)

Tabela 17.
Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny dla porównania OKR vs IFB-1a-SC

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR | NNT [95% CI] | p |
|-------------|----------------|-----------------------|-------------------|-----------------|----|
| OPERA I | 44/410 (10,7) | 71/411 (17,3) | 0,58 [0,38' 0,86] | 16 [9; 56] | bd |
| OPERA II | 57/417 (13,7) | 98/418 (23,4) | 0,52 [0,36; 0,74] | 11 [7; 22] | bd |
| Metaanaliza | 101/827(12,2) | 169/829 (20,4) | 0,54 [0,41; 0,71] | 13 [9; 23] | bd |

Porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC

4.1.2.1. Progresja niesprawności MS

[Redacted content]

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR | NNT [95% CI] | p |
|-------------|----------------|-----------------------|----|-----------------|---|
| OPERA I | | | | | |
| OPERA II | | | | | |
| Metaanaliza | | | | | |

[Redacted content]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tabela 19.
Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni w populacjach zbliżonych do docelowej (OPERA I i II) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

| Populacja | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR/HR [95% CI] | NNT/RD [95% CI] | p |
|---|----------------|-----------------------|---|---------------------------|--------|
| CDP12 | | | | | |
| Choroba aktywna mimo wcześniejszego leczenia | 12/153 (7,8) | 22/148 (14,9) | OR = 0,49 [0,23; 1,02] HR=0,46 [0,23; 0,93]* | NNT= 30 [18; 96] | 0,032* |
| Choroba wysoce aktywna mimo wcześniejszego leczenia | 12/143 (8,4) | 22/140 (15,7) | OR = 0,49 [0,23; 1,04] HR = 0,47 [0,23; 0,95]* | RD = -0,07 [-0,15; 0,002] | 0,035* |
| Wcześniej leczeni | 22/223 (9,9) | 31/223 (13,9) | OR = 0,71 [0,40; 1,26] HR=0,61 (0,35; 1,06)* | RD = -0,03 [-0,09; 0,02] | 0,08* |
| CDP24 | | | | | |
| Choroba aktywna mimo wcześniejszego leczenia | 10/153 (6,5) | 17/148 (11,5) | OR = 0,54 [0,24; 1,22] HR=0,49 [0,22; 1,07]* | NNT=29 [18; 75] | 0,075* |
| Choroba wysoce aktywna mimo wcześniejszego leczenia | 10/143 (7,0) | 17/140 (12,1) | OR = 0,54 [0,24; 1,23] HR = 0,50 [0,23; 1,09]* | RD = -0,05 [-0,12; 0,02] | 0,082* |
| Wcześniej leczeni | 18/223 (8,0) | 23/223 (10,3) | OR = 0,78 [0,41; 1,49] HR= 0,67 [0,36; 1,24]* | RD = -0,02 [-0,07; 0,03] | 0,204* |

* – wynik raportowany przez autorów publikacji

4.1.2.2. Roczna częstość rzutów choroby

Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC istotnie statystycznie zmniejsza roczną częstość rzutów we wszystkich trzech subpopulacjach odnoszących się do pacjentów wcześniej leczonych. W

podgrupach dotyczących choroby aktywnej i wysoce aktywnej zaobserwowano niemal 70% redukcję częstości rzutów w grupie OKR w porównaniu do grupy IFNB-1a-SC, a w grupie obejmującej pacjentów wcześniej leczonych ogółem redukcja ta wyniosła 54% (Tabela 20).

Tabela 20.
Roczna częstość rzutów dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC – analiza w podgrupach

| Populacja | OKR | | | IFNB-1a-SC | | | OKR vs IFNB-1a-SC | p |
|---|-----|---------------|--------------|------------|---------------|--------------|---------------------------|--------------------|
| | n | Liczba rzutów | Pacjentolata | n | Liczba rzutów | Pacjentolata | ReR [95% CI] | |
| Choroba wysoce aktywna mimo wcześniejszego leczenia | 153 | 26 | 261,2 | 148 | 66 | 235,3 | 0,35 [0,20; 0,59]* | <0,0001* |
| Choroba aktywna mimo wcześniejszego leczenia | 143 | 23 | 243,1 | 140 | 64 | 223,6 | 0,32 [0,18; 0,56]* | <0,0001* |
| Wcześniej leczeni | 223 | 57 | 381,3 | 108 | 224 | 343,5 | 0,46 [0,31; 0,69]* | 0,0001* |

* – wynik raportowany w publikacji

4.1.3. Porównanie pośrednie OKR vs FIN metodą MTC

Porównanie pośrednie metodą MTC przeprowadzono w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych takich jak: ARR, CDP12, CDP24 oraz odsetka pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu. Na podstawie wartości parametru DIC stwierdzono, że lepszym dopasowaniem cechuje się model efektów stałych, co stanowi uzasadnienie dla wyboru tego modelu w przypadku wszystkich przedstawionych poniżej punktów końcowych. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono zarówno dla interwencji i komparatora, jak i dla wszystkich terapii stanowiących siatkę połączeń w MTC.

4.1.3.1. CDP12

W scenariuszu podstawowym uwzględniono 9 badań RCT tworzących sieć połączeń, która pozwoliła na pośrednie porównanie OKR względem FIN w odniesieniu do CDP 12.

Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w modelu stałym wykazano istotną statystycznie przewagę OKR nad FIN odnośnie do redukcji ryzyka wystąpienia CDP12. Ponadto odnotowano, że stosowanie OKR wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia CDP12 w porównaniu z PLC oraz IFNB-1a-IM i IFNB-1a-SC (Tabela 21, Rysunek 3).

Dodatkowo analizowane interwencje oceniono w oparciu o wartość parametru SUCRA. Najwyższą wartość tego parametru spośród porównywanych leków odnotowano dla OKR (0,99), natomiast dla FIN wyniosła ona 0,41. Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 5).

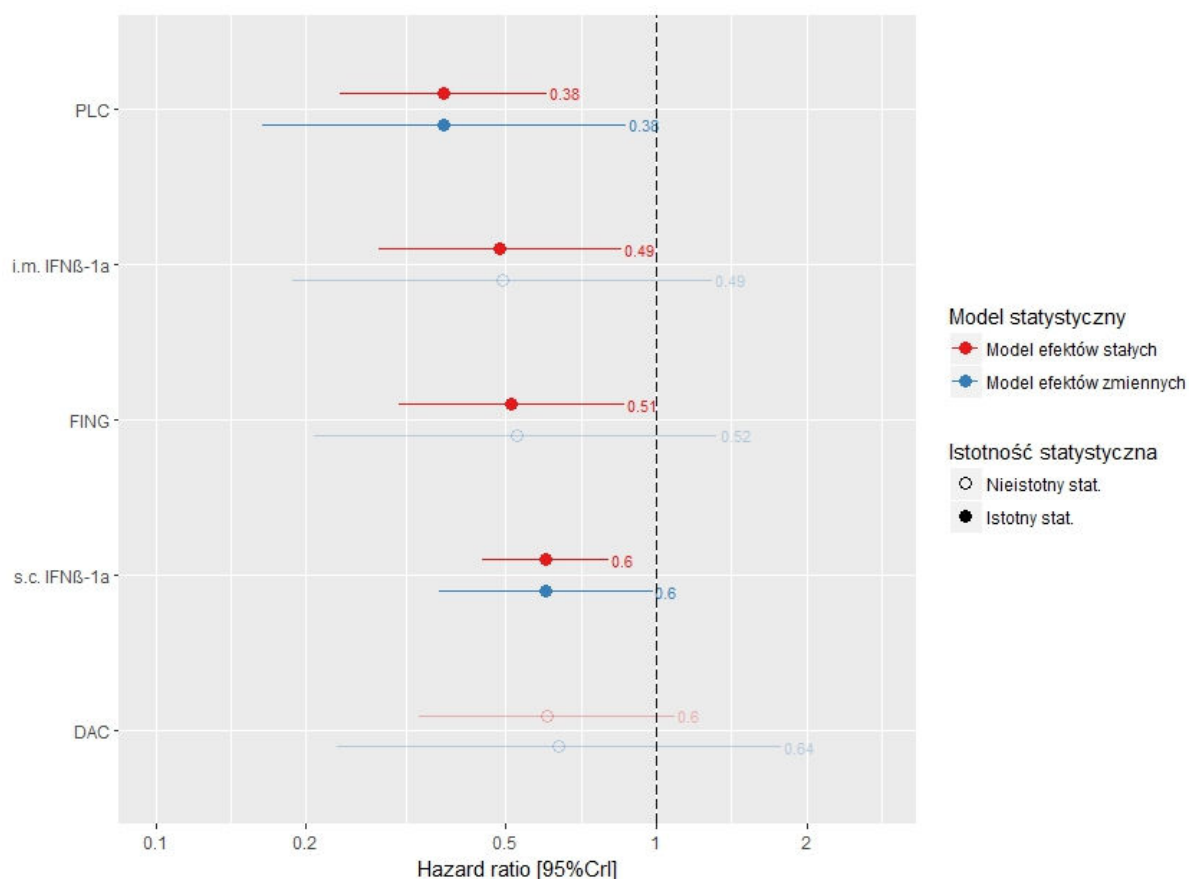
Szczegółowe wyniki MTC dla obu modeli oraz dla analizy wrażliwości przedstawiono w Aneksie (B.2).

Tabela 21.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC– CDP12

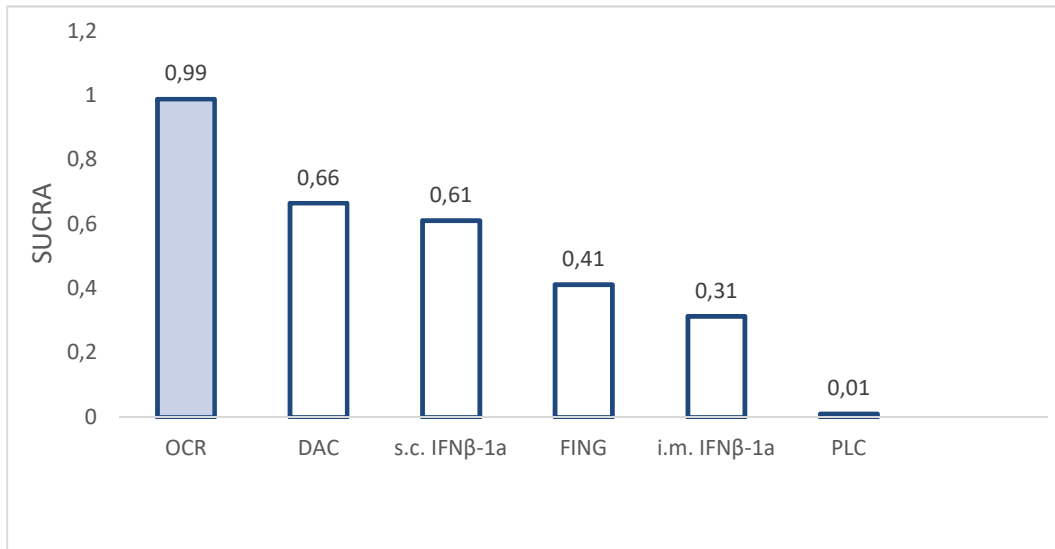
| | Porównanie | Model stały HR [95% CI] |
|------------------------|------------|---|
| OKR vs | FIN | 0,51 [0,31; 0,86] |
| | PLC | 0,38 [0,23; 0,61] |
| | DAC | 0,61 [0,34; 1,09] |
| | IFNB-1a-IM | 0,49 [0,28; 0,85] |
| | IFNB-1a-SC | 0,60 [0,45; 0,81] |
| Wartość parametru DIC* | | 0,24 |
| Źródła danych | | OPERA I, OPERA II, PRISMS, FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS, DECIDE, BRAVO, SELECT |

*Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 227

Rysunek 3.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – CDP12



Wykres 5.
Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA



4.1.3.2. CDP24

W scenariuszu podstawowym uwzględniono 9 badań RCT tworzących sieć połączeń, która pozwoliła na pośrednie porównanie OKR względem FIN w odniesieniu do CDP 24.

Wyniki metaanalizy sieciowej w modelu stałym wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia CDP24 dla OKR w porównaniu z FIN. Dodatkowo analiza MTC wykazała, że OKR prowadzi do istotnie statystycznie mniejszego ryzyka wystąpienia CDP24 w porównaniu z PLC, INFB-1a-IM oraz INFB-1a-SC (Tabela 22, Rysunek 4).

Przeprowadzono ponadto rankingowanie porównywanych technologii zgodnie z wartością parametru SUCRA. Stwierdzono, że OKR charakteryzował się najwyższą spośród ocenianych leków wartością SUCRA równą 0,98, podczas gdy wartość ta dla FIN wynosiła 0,36. Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 6).

Szczegółowe wyniki MTC dla obu modeli oraz dla analizy wrażliwości przedstawiono w Aneksie (B.2).

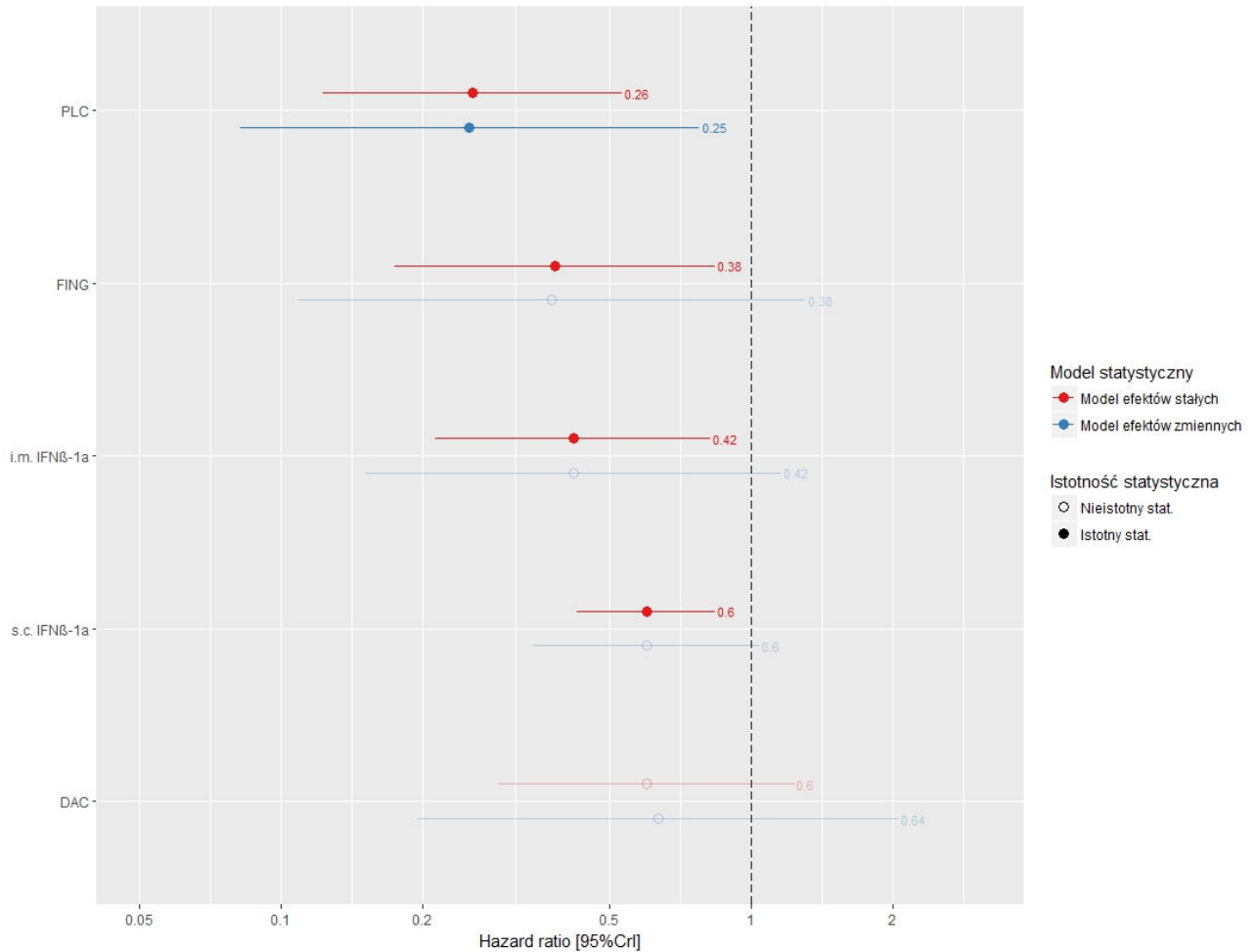
Tabela 22.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC

| | Porównanie | Model stały HR [95%] |
|--------|------------------------------|-------------------------|
| OKR vs | FIN | 0,38 [0,18; 0,84] |
| | PLC | 0,26 [0,12; 0,53] |
| | DAC | 0,6 [0,29; 1,24] |
| | IFNB-1a-IM | 0,42 [0,21; 0,82] |
| | IFNB-1a-SC | 0,6 [0,43; 0,84] |
| | Wartość parametru DIC | 3,20 |

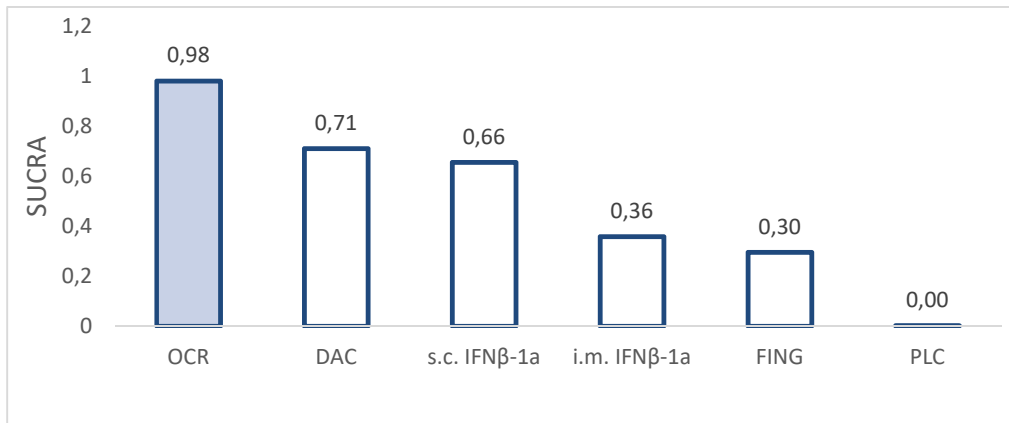
| Porównanie | Model stały HR [95%] |
|---------------|--|
| Źródła danych | OPERA I, OPERA II, EVIDENCE, DECIDE, BRAVO, MSCRG, SELECT, FREEDOMS, FREEDOMS II |

Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 5,02

Rysunek 4.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – CDP24



Wykres 6.
Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA



4.1.3.3. ARR

W scenariuszu podstawowym uwzględniono 14 badań RCT tworzących sieć połączeń, która pozwoliła na pośrednie porównanie OKR względem FIN w odniesieniu do ARR.

Wyniki analizy porównawczej z użyciem modelu stałego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a FIN w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, przy czym numerycznie większą redukcję tego parametru zaobserwowano w grupie pacjentów leczonych OKR niż w przypadku FIN (Tabela 23, Rysunek 5.). Znamienne statystycznie przewagę OKR w odniesieniu do redukcji częstości rzutów stwierdzono natomiast w porównaniu z PLC, GA oraz IFNB-1a-IM i IFNB-1a-SC.

Dodatkowo, na podstawie wartości parametru SUCRA określono ranking ocenianych interwencji. Spośród analizowanych technologii najwyższą wartość parametru SUCRA zaobserwowano w przypadku OKR (0,99), natomiast wartość ta dla FIN była równa 0,74 (Wykres 7).

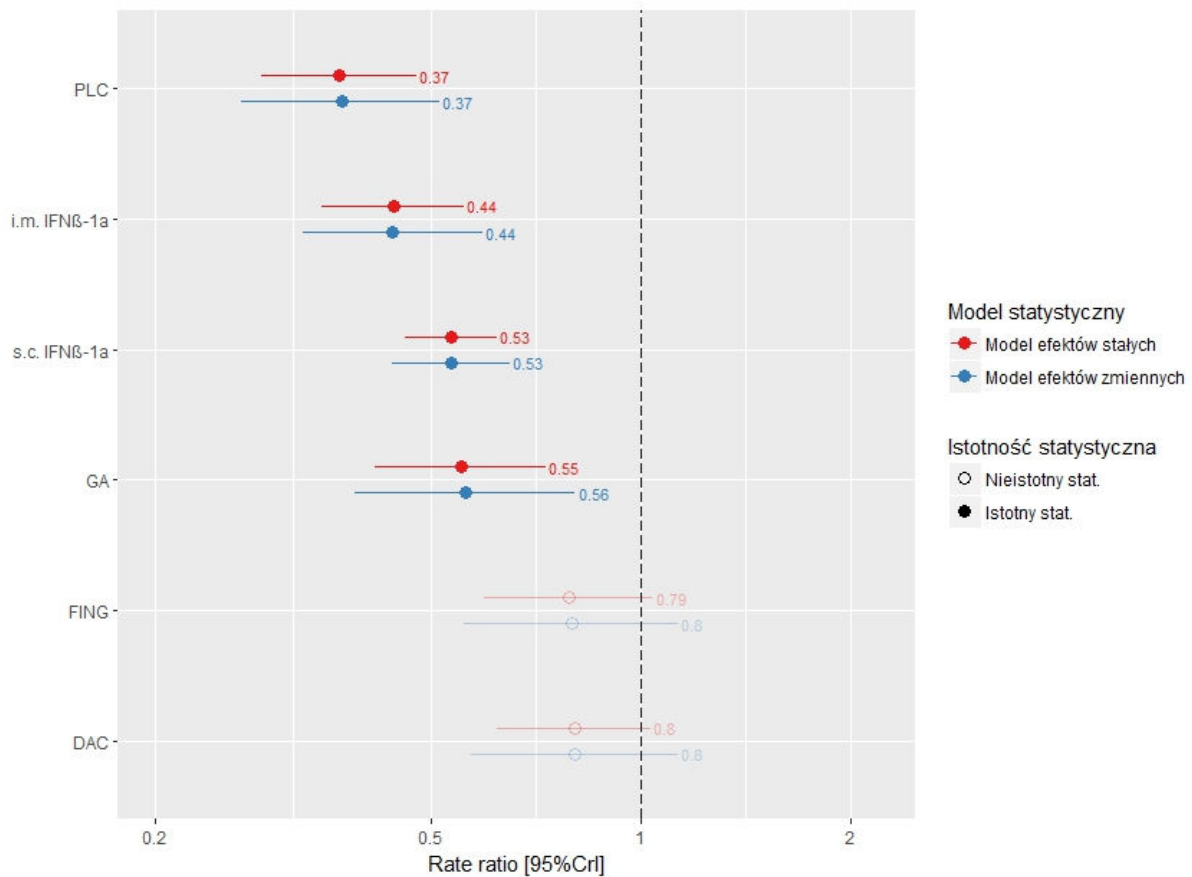
Szczegółowe wyniki MTC dla obu modeli oraz dla analizy wrażliwości przedstawiono w Aneksie (B.2).

Tabela 23.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – ARR

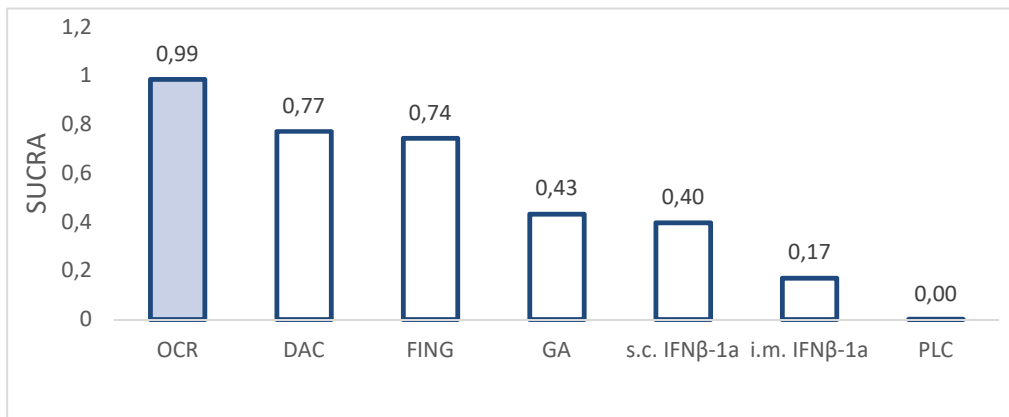
| | Porównanie | Model stały HR [95% CI] |
|--------|----------------------|---|
| OKR vs | FIN | 0,79 [0,60; 1,04] |
| | PLC | 0,37 [0,28; 0,47] |
| | DAC | 0,80 [0,62; 1,03] |
| | GA | 0,55 [0,41; 0,72] |
| | IFNB-1a-IM | 0,44 [0,35; 0,56] |
| | IFNB-1a-SC | 0,53 [0,46; 0,62] |
| | | Wartość parametru DIC* |
| | Źródła danych | OPERA I, OPERA II, EVIDENCE, Calabrese 2012, TRANSFORMS, CombiRX, DECIDE, BRAVO, MSCRG, SELECT, FREEDOMS, FREEDOMS II, Copolymer MS, Boiko 2018 |

*Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 237,3

Rysunek 5.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC- ARR



Wykres 7.
Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA



4.1.3.4. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

W scenariuszu podstawowym uwzględniono 9 badań RCT tworzących sieć połączeń, która pozwoliła na pośrednie porównanie OKR względem FIN w odniesieniu do zaprzestania terapii bez względu na przyczynę.

Uzyskane wyniki metaanalizy sieciowej w modelu stałym wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a FIN w odniesieniu zaprzestania terapii. W porównaniu z PLC, DAC oraz IFNB-1a-IM, OKR charakteryzował się numerycznie niższym ryzykiem zaprzestania terapii. Znamiennej statystycznie przewagę OKR w zakresie zaprzestania terapii zaobserwowano w porównaniu z IFNB-1a-SC (Tabela 24, Rysunek 6).

Przeprowadzając ranking ocenianych interwencji w oparciu o parametr SUCRA wykazano, iż OKR uzyskał wartość tego parametru równą 0,80, natomiast wartość ta dla FIN wyniosła 0,88. Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 8).

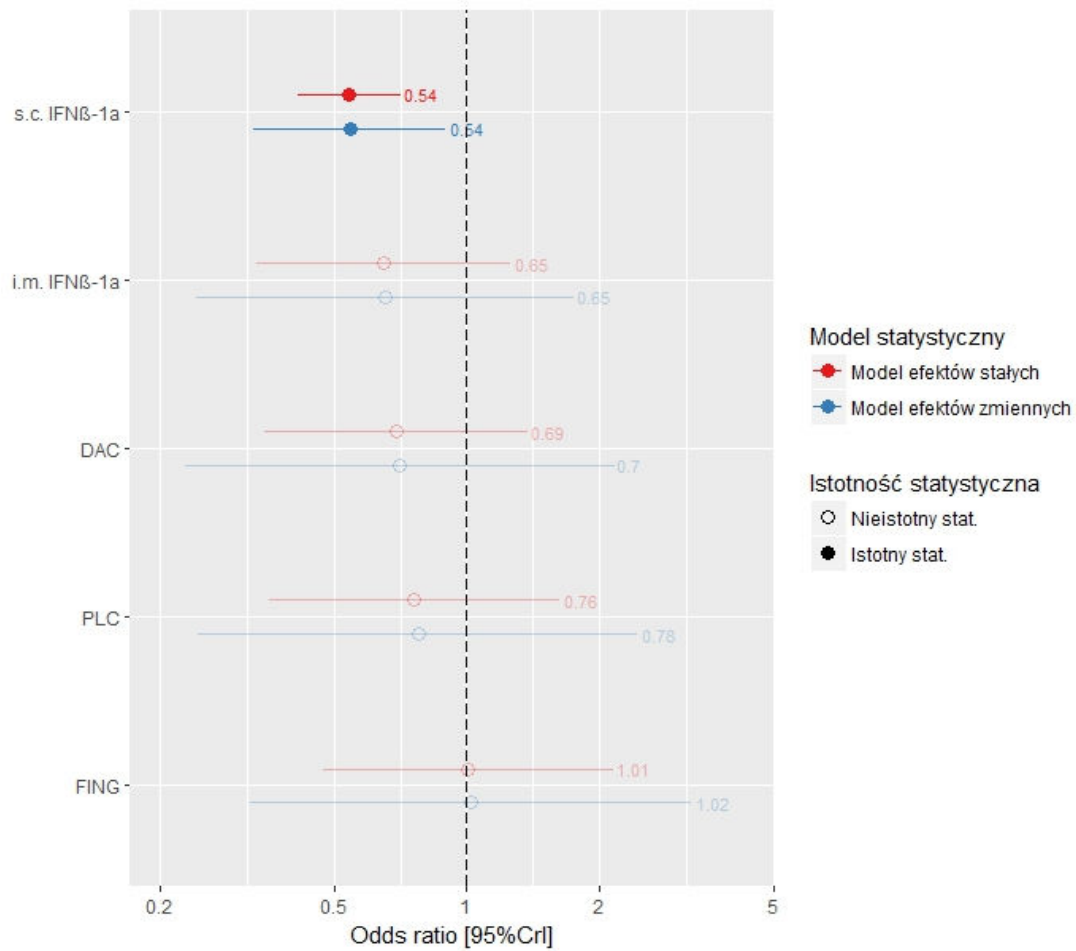
Szczegółowe wyniki MTC dla obu modeli oraz dla analizy wrażliwości przedstawiono w Aneksie (B.2).

Tabela 24.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC

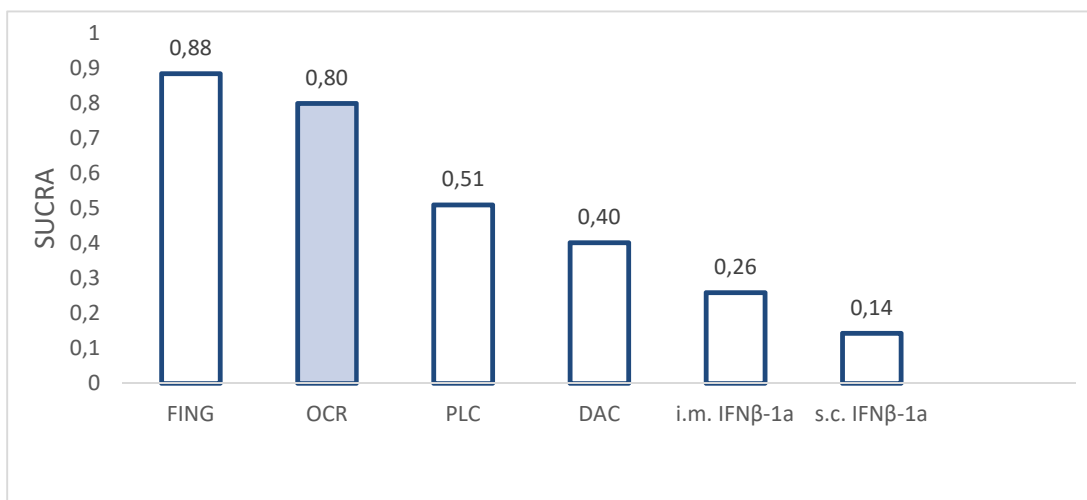
| | Porównanie | Model stały HR [95%] |
|-----------------------|------------|--|
| OKR vs | FIN | 1,01 [0,47; 2,16] |
| | PLC | 0,76 [0,36; 1,63] |
| | DAC | 0,69 [0,35; 1,38] |
| | IFNB-1a-IM | 0,65 [0,33; 1,26] |
| | IFNB-1a-SC | 0,54 [0,41; 0,71] |
| Wartość parametru DIC | | 131,8 |
| Źródła danych | | OPERA I, OPERA II, FREEDOMS I, FREEDOMS II, TRANSFORMS, MSCRG, SELECT, DECIDE, EVIDENCE, |

Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 133,2

Rysunek 6.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – zaprzestanie terapii jakiegokolwiek przyczyny



Wykres 8.
Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA



4.2. Jakość życia

Jakość życia pacjentów związaną z funkcjonowaniem fizycznym, odczuwaniem bólu, poczuciem zdrowia, witalności oraz funkcjonowaniem socjalnym, emocjonalnym i zdrowiem psychicznym oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36, który wypełniano na początku badania oraz w 96. tygodniu terapii.

Komponenta związana z wymiarem fizycznym jakości życia (składająca się z 4 podskal) była drugorzędowym punktem końcowym w badaniach OPERA. Wyniki metaanalizy wskazują, że OKR w porównaniu IFNB-1a-SC istotnie statystycznie poprawił jakość życia chorych w tym obszarze. (Tabela 25). W analizie dodatkowej opisano wyniki dotyczące wszystkich obszarów skali SF-36. Udowodniono, że OKR wiąże się z istotną statystycznie korzyścią w stosunku do komparatora w domenach związanych z odczuwaniem bólu, zdrowiem psychicznym oraz poczuciem witalności. (Rysunek 7)

Tabela 25.
Średnia skorygowana zmiana w punktacji SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w 96. tygodniu terapii względem wartości wyjściowych dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

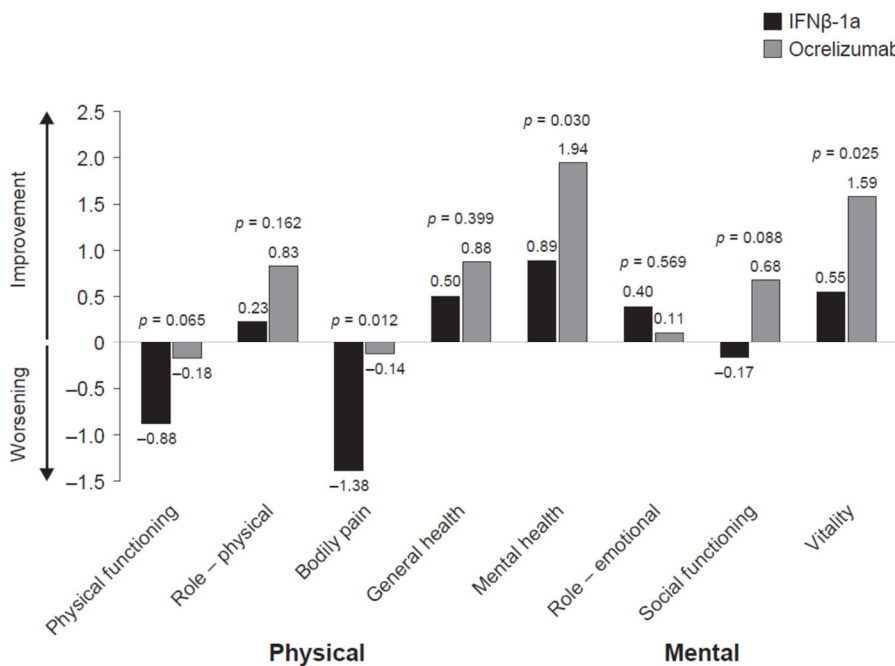
| Badanie | OKR | | IFNB-1a-SC | | OKR vs IFNB-1a-SC | p |
|-------------|-----|---------------------------------|------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| | n | Estymator [95% CI] | n | Estymator [95% CI] | WMD [95%CI] | |
| OPERA I | 410 | 0,04 [-0,86; 0,93] | 411 | -0,66 [-1,59; 0,28] | 0,69 [-0,41; 1,80]* | NS |
| OPERA II | 417 | 0,33 [-0,55; 1,20] | 418 | -0,83 [-1,76; 0,09] | 1,16 [0,05; 2,27]* | 0,04 |
| Metaanaliza | 827 | 0,19 [-0,44; 0,81] ^a | 829 | -0,75 [-1,40; -0,09] ^b | 0,92 [0,14; 1,71]^c | 0,02 |

a) Wynik podany w publikacji 0,15 [-0,47; 0,78]

b) Wynik podany w publikacji -0,77 [-1,42; -0,11]

c) Wynik podany w publikacji 0,92 [0,14; 1,70]

Rysunek 7.
Wyniki dla wszystkich domen wchodzących w skład kwestionariusza SF-36 [11]



4.3. Profil bezpieczeństwa

4.3.1. Porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC

Profil bezpieczeństwa terapii OKR względem IFNB-1a-SC przedstawiono w badaniach OPERA I i II, a uzyskane z nich wyniki poddano metaanalizie.

W grupie OKR ryzyko występowania AE ogółem, SAE ogółem oraz AE raportowanych u co najmniej 5% pacjentów było porównywalne jak w ramieniu kontrolnym (IFNB-1a-SC). Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC wiązało się natomiast z istotnie statystycznie niższym ryzykiem występowaniem AE prowadzących do przerwania terapii (Tabela 26).

Tabela 26
Zdarzenia niepożądane ogółem dla OKR i IFNB-1a-SC

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNT/RD [95% CI] |
|--|----------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
| AE ogółem | | | | |
| OPERA I | 327/408 (80,1) | 331/409 (80,9) | 0,95 [0,67; 1,35] | RD = -0,01 [-0,06; 0,05] |
| OPERA II | 360/417 (86,3) | 357/417 (85,6) | 1,06 [0,72; 1,57] | RD = 0,01 [-0,04; 0,05] |
| Metaanaliza^a | 687/825 (83,3) | 688/826 (83,3) | 1,00 [0,77; 1,29] | RD = 0,001 [-0,03; 0,04] |
| AE raportowane ≥ 5% pacjentów | | | | |
| OPERA I | bd | bd | bd | bd |
| OPERA II | bd | bd | bd | bd |
| Metaanaliza | 544/825 (65,9) | 539/826 (65,3) | 1,03 [0,84; 1,26] | RD = 0,01 [-0,04; 0,05] |
| SAE ogółem | | | | |
| OPERA I | 28/408 (6,9) | 32/409 (7,8) | 0,87 [0,51; 1,47] | RD = -0,01 [-0,05; 0,03] |
| OPERA II | 29/417 (7,0) | 40/417 (9,6) | 0,70 [0,43; 1,16] | RD = -0,03 [-0,06; 0,01] |
| Metaanaliza^b | 57/825 (6,9) | 72/826 (8,7) | 0,78 [0,54; 1,12] | RD = -0,02 [-0,04; 0,01] |
| AE prowadzące do przerwania terapii | | | | |
| OPERA I | 13/408 (3,2) | 26/409 (6,4) | 0,48 [0,25; 0,96] | NNT = 32 [17; 391] |
| OPERA II | 16/417 (3,8) | 25/417 (6,0) | 0,63 [0,33; 1,19] | RD = -0,02 [-0,05; 0,01] |
| Metaanaliza | 29/825 (3,5) | 51/826 (6,2) | 0,55 [0,35; 0,89] | NNT = 38 [22; 167] |

a) W publikacji podano zaktualizowane wyniki: OKR – 687/825 (83,4%) i IFNB-SC – 689/826 (83,4%)

b) W publikacji podano zaktualizowane wyniki: OKR – 58/825 (7,0%) i IFNB-SC – 73/826 (8,8%)

W grupie OKR niższy niż w grupie IFNB-1a-SC był odsetek pacjentów doświadczających ciężkich infekcji i zarażeń (1,3% vs 2,9%), bólu głowy (11,3% vs 15%), zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (21% vs 47,9%), objawów grypopodobnych (4,6% vs 21,4%), rumienia w miejscu podania (<0,1% i 15,4%), a także reakcji w miejscu podania (0,2% vs 5,4%).

W grupie pacjentów leczonych OKR istotnie statystycznie częściej niż w ramieniu IFNB-1a-SC raportowano infekcje lub zarażenie wg klasyfikacji układów i narządów (58,4% vs 52,4%) oraz infekcje ogółem (58,5% vs 53,4%), spośród których najczęściej obserwowano infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, czy zapalenia nosogardzieli. Dodatkowo u znamienne większego odsetka pacjentów leczonych OKR w porównaniu do IFNB-1a-SC występowały zakażenia wirusem z rodziny *herpes*. (Tabela 27).

Dodatkowo w ramieniu OKR istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (40,4% vs 18,8%), reakcje związane z infuzją (34,3% vs 9,7%), w tym reakcje związane z infuzją w stopniu 3. (2,4% vs <1%) i reakcje związane z infuzją prowadzące do przerwania terapii (1,3% vs 0%).

Tabela 27.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania OKR z IFNB-1a-SC na podstawie skumulowanych wyników badań OPERA I i II

| AE | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNT/NNH/RD [95% CI] | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Infekcje ogółem | 483/825 (58,5) | 441/826 (53,4) | 1,23 [1,01; 1,50] | NNH = 19 [10; 259] | |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | 125/825 (15,2) | 87/826 (10,5) ^a | 1,52 [1,13; 2,03] | NNH = 21 [12; 71] | |
| Infekcje dróg moczowych | 96/825 (11,6) | 100/826 (12,1) | 0,96 [0,71; 1,29] | RD = -0,005 [-0,04; 0,03] | |
| Zapalenie nosogardzieli | 122/825 (14,8) ^c | 84/826 (10,2) | 1,53 [1,14; 2,06] | NNH = 21 [12; 69] | |
| Zapalenie zatok | 46/825 (5,6) | 45/826 (5,4) | 1,02 [0,67; 1,56] | RD = 0,001 [-0,02; 0,02] | |
| Zapalenie oskrzeli | 42/825 (5,1) | 29/826 (3,5) | 1,47 [0,91; 2,39] | RD = 0,02 [-0,004; 0,04] | |
| Ciężka infekcja lub zarażenie | 11/825 (1,3) | 24/826 (2,9) | 0,45 [0,22; 0,93] | NNT = 64 [34; 533] | |
| Infekcja lub zarażenie wg. klasyfikacji układów i narządów | 482/825 (58,4) | 433/826 (52,4) | 1,28 [1,05; 1,55] | NNH = 16 [9; 81] | |
| Zakażenie wirusem z rodziny <i>herpes</i> | 49/825 (5,9) | 28/826 (3,4) | 1,80 [1,12; 2,89] | NNH = 39 [21; 192] | |
| Zakażenie wirusem półpaśca | ogółem | 17/825 (2,1) | 8/826 (1,0) | 2,15 [0,92; 5,01] | RD = 0,01 [-0,001; 0,023] |
| | stopnia 3. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| | stopnia 4. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej | ogółem | 7/825 (0,8) | 2/826 (0,2) | 3,51 [0,72; 16,98] | RD = 0,01 [-0,001; 0,01] |
| | stopnia 3. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| | stopnia 4. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki wargowej | ogółem | 24/825 (2,9) ^h | 17/826 (2) ⁱ | 1,42 [0,76; 2,67] | RD = 0,01 [-0,01; 0,02] |
| | stopnia 3. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| | stopnia 4. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych | ogółem | 1/825 (0,1) | 0/826 (0) | 3,01 [0,12; 73,93] | RD = 0,001 [-0,002; 0,005] |
| | stopnia 3. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| | stopnia 4. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |

| AE | | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNT/NNH/RD [95% CI] |
|--|------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Zakażenie wirusem opryszczki oka | ogółem | 0/825 (0) | 1/826 (0,1) | 0,33 [0,01; 8,19] | RD = -0,001 [-0,005; 0,002] |
| | stopnia 3. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| | stopnia 4. | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | | 333/825 (40,4) | 155/826 (18,8) | 2,93 [2,34; 3,66] | NNH = 4 [3; 5] |
| Odsetek pacjentów z min. 1 reakcją związaną z infuzją | ogółem | 283/825 (34,3) | 80/826 (9,7) ^b | 4,87 [3,71; 6,39] | NNH = 4 [3; 4] |
| | stopnia 3. | 20/825 (2,4) | 1/826 (<1) ^g | 20,50 [2,74; 153,08] | NNH = 43 [29; 81] |
| | stopnia 4. | 1/825 (<0,1) | 0/826 (0) | 3,01 [0,12; 73,93] | RD = 0,001 [-0,002; 0,005] |
| Reakcje związane z 1. infuzją prowadzące do przerwania terapii | | 11/825 (1,3) | 0/826 (0) | 23,34 [1,37; 396,71] | NNH = 75 [46; 193] |
| Zaburzenia układu nerwowego | | 149/825 (18,1) | 144/826 (17,4) | 1,04 [0,81; 1,34] | RD = 0,01 [-0,03; 0,04] |
| Ból głowy | | 93/825 (11,3) | 124/826 (15,0) ^d | 0,72 [0,54; 0,96] | NNT = 27 [15; 207] |
| Zaburzenia psychiczne | | 149/825 (18,1) | 144/826 (17,4) | 1,04 [0,81; 1,34] | RD = 0,01 [-0,03; 0,04] |
| Depresja | | 64/825 (7,8) | 54/826 (6,5) | 1,20 [0,83; 1,75] | RD = 0,01 [-0,01; 0,04] |
| Bezsenna | | 46/825 (5,6) | 38/826 (4,6) | 1,22 [0,79; 1,90] | RD = 0,01 [-0,01; 0,03] |
| Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania | | 173/825 (21,0) | 396/826 (47,9) | 0,29 [0,23; 0,36] | NNT = 4 [4; 5] |
| Zmęczenie | | 64/825 (7,9) | 64/826 (7,7) ^e | 1,00 [0,70; 1,44] | RD = 0,0001 [-0,03; 0,03] |
| Objawy grypopodobne | | 38/825 (4,6) | 177/826 (21,4) | 0,18 [0,12; 0,26] | NNT = 6 [6; 8] |
| Rumień w miejscu podania | | 1/825 (<0,1) | 127/826 (15,4) ^f | 0,01 [0,001; 0,05] | NNT = 7 [6; 8] |
| Reakcja w miejscu podania | | 2/825 (0,2) | 45/826 (5,4) | 0,04 [0,01; 0,17] | NNT = 20 [15; 28] |
| Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej | | 204/825 (24,7) | 207/826 (25,1) | 0,98 [0,79; 1,23] | RD = -0,003 [-0,05; 0,04] |
| Ból pleców | | 53/825 (6,4) | 37/826 (4,5) | 1,46 [0,95; 2,25] | RD = 0,02 [-0,002; 0,04] |
| Ból stawów | | 46/825 (5,6) | 51/826 (6,2) | 0,90 [0,60; 1,35] | RD = -0,01 [-0,03; 0,02] |
| Nowotwór | | 4/825 (0,5) | 2/826 (0,2) | 1,94 [0,34; 11,24] | RD = 0,002 [-0,004; 0,007] |
| Zgon | | 1/825 (0,1) | 2/826 (0,2) | 0,62 [0,08; 5,09] | RD = -0,001 [-0,006; 0,004] |

W publikacji podano zaktualizowane, skumulowane wyniki:

- a) 88/826 (10,6)
- b) 82/826 (9,9)
- c) 123/825 (14,9)
- d) 125/826 (15,2)
- e) 65/826 (7,9)
- f) 129/826 (15,6)
- g) 2/826 (<1)
- h) 25/825 (3,0)
- i) 18/826 (2,2)

4.3.2. Porównanie pośrednie OKR vs FIN

Z uwagi na różnorodność w sposobie raportowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy poszczególnymi badaniami włączonymi do porównania pośredniego nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego

porównania sieciowego. W ramionach kontrolnych badań dla OCR oraz w ramieniu kontrolnym jednego z badań dla FIN (TRANSFORMS) stosowano IFNB-1a, aczkolwiek w pierwszym przypadku terapię podawano podskórnie, natomiast w drugim domięśniowo. Z uwagi na różnice w sposobie podawania IFNB-1a nie przeprowadzono porównania pośredniego metodą Buchera. W związku z powyższym porównanie profilu bezpieczeństwa obu terapii przeprowadzono w sposób pośredni bez dostosowania, zestawiając skumulowane odsetki pacjentów doświadczających AE w trakcie terapii OKR oraz FIN, w oparciu o wyniki badań OPERA I i II oraz wyniki badań TRANSFORMS, FREEDOMS I oraz FREEDOMS II (Tabela 28).

W grupie OKR numerycznie rzadziej obserwowano zdarzenia niepożądane ogółem (83,3% vs 92,4%), ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (6,9% vs 10,4%), a także zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii (3,5% vs 10,1%). Ponadto w grupie OKR niższy niż w ramieniu FIN był odsetek pacjentów doświadczających:

- infekcji ogółem (58,5% vs 73,5%),
- infekcji górnych dróg oddechowych (15,2% vs 27,2%),
- zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego (24,7% vs 38%),
- oraz bólu głowy (11,3% vs 23,8%; Tabela 28).

W grupie FIN stosunkowo często raportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (43,3%), zaburzenia układu oddechowego (41,6%), a także nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (15,8%). Żadne z tych zdarzeń nie było raportowane w badaniach dla OKR (Tabela 28).

Wyniki nieskumulowane z poszczególnych badań przedstawiono w Aneksie (B.2.1).

Tabela 28
Porównanie profilu bezpieczeństwa OKR (OPERA I i II) względem FIN (TRANSFORMS, FREEDOMS I i II)

| Punkt końcowy | OKR | | FIN | |
|--|---------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| | N badań | Odsetek pacjentów ze zdarzeniem (%) | N badań | Odsetek pacjentów ze zdarzeniem (%) |
| AE ogółem | 2 | 83,3 | 3 | 92,4 |
| AE prowadzące do przerwania terapii | 2 | 3,5 | 3 | 10,1 |
| SAE | 2 | 6,9 | 3 | 10,4 |
| Zgon | 2 | 0,1 | 3 | 0 |
| AE z podziałem na poszczególne zdarzenia^a | | | | |
| Nowotwór | 2 | 0,5 | 1 | 6,5 |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 2 | 40,1 | 0 | bd |
| Odsetek pacjentów z min. 1 reakcją związaną z infuzją | 2 | 34,3 | 0 | bd |
| Infekcja ogółem | 2 | 58,5 | 1 | 73,5 |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 2 | 15,2 | 3 | 27,2 |
| Zapalenie nosogardzieli | 2 | 14,8 | 3 | 23,7 |

| Punkt końcowy | OKR | | FIN | |
|--|---------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| | N badań | Odsetek pacjentów ze zdarzeniem (%) | N badań | Odsetek pacjentów ze zdarzeniem (%) |
| Zapalenie zatok | 2 | 5,6 | 2 | 10,9 |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych | 0 | bd | 2 | 10,1 |
| Grypa | 0 | bd | 3 | 9,8 |
| Objawy grypopodobne | 2 | 4,6 | 1 | 3,5 |
| Infekcja dróg moczowych | 2 | 11,6 | 3 | 9,3 |
| Zakażenie wirusem z rodziny <i>herpes</i> | 2 | 5,9 | 3 | 6,3 |
| Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania | 2 | 21,0 | 0 | bd |
| Zaburzenia układu nerwowego | 2 | 18,1 | 0 | bd |
| Ból głowy | 2 | 11,3 | 3 | 23,8 |
| Zawroty głowy | 0 | bd | 3 | 7,6 |
| Zmęczenie | 2 | 7,9 | 2 | 10,8 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem | 0 | bd | 1 | 43,3 |
| Biegunka | 0 | bd | 3 | 10,8 |
| Nudności | 0 | bd | 3 | 11,6 |
| Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego ogółem | 2 | 24,7 | 1 | 38,0 |
| Ból pleców | 2 | 6,4 | 3 | 8,7 |
| Ból kończyn | 0 | bd | 3 | 7,7 |
| Ból stawów | 2 | 5,6 | 3 | 5,9 |
| Zaburzenia układu oddechowego ogółem | 0 | bd | 1 | 41,6 |
| Kaszel | 0 | bd | 3 | 9,5 |
| Zaburzenia psychiczne ogółem | 2 | 18,1 | 1 | 21,8 |
| Depresja | 2 | 7,8 | 3 | 6,8 |
| Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego | 0 | bd | 1 | 11,7 |
| Nadciśnienie | 0 | bd | 3 | 6,1 |
| Limfopenia | 0 | bd | 3 | 3,5 |
| Nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby | 0 | bd | 1 | 15,8 |
| Zwiększone stężenie ALT | 0 | bd | 2 | 7,2 |
| Zaburzenia pracy serca | 0 | bd | 1 | 12,0 |
| SAE z podziałem na poszczególne zdarzenia | | | | |
| Infekcje ogółem | 0 | bd | 1 | 3,1 |
| Zakażenie wirusem z rodziny <i>herpes</i> | 0 | bd | 1 | 0,2 |
| Zaburzenia pracy serca | 0 | bd | 1 | 0,8 |
| Bradykardia/bradykardia zatokowa | 0 | bd | 3 | 0,5 |

| Punkt końcowy | | OKR | | FIN | |
|---|------------|---------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| | | N badań | Odsetek pacjentów ze zdarzeniem (%) | N badań | Odsetek pacjentów ze zdarzeniem (%) |
| Blok przedsionkowo-komorowy | 1. stopnia | 0 | bd | 1 | 0,2 |
| | 2. stopnia | 0 | bd | 1 | 0,2 |
| Nowotwór | | 0 | bd | 1 | 3,6 |
| Rak podstawnokomórkowy | | 0 | bd | 3 | 1,4 |
| Rak płaskonabłonkowy | | 0 | bd | 1 | 0,3 |
| Rak piersi | | 0 | bd | 2 | 0,2 |
| Czerniak | | 0 | bd | 2 | 0,4 |
| Rak tarczycy | | 0 | bd | 1 | 0,3 |
| Zaburzenia układu nerwowego | | 0 | bd | 1 | 2,5 |
| Rzut MS | | 0 | bd | 2 | 0,6 |
| Omdlenia | | 0 | bd | 1 | 0,6 |
| Migrena | | 0 | bd | 1 | 0,3 |
| Drgawki | | 0 | bd | 1 | 0,8 |
| Ból w klatce piersiowej (w tym niekardiologiczny) | | 0 | bd | 2 | 0,8 |
| Obrzęk płamki żółtej | | 0 | bd | 2 | 0,1 |
| Ciężka (głęboka) depresja | | 0 | bd | 1 | 0,3 |
| Ból brzucha | | 0 | bd | 1 | 0,6 |
| Poronienie | | 0 | bd | 2 | 0,1 |
| Ból pleców | | 0 | bd | 1 | 0,5 |
| Infekcja dróg moczowych | | 0 | bd | 1 | 0,5 |

a) Raportowane u co najmniej 10% pacjentów w ramieniu, gdzie stosowano aktywną interwencję; z wyjątkiem nowotworów

5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu i fingolimodu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Ostatniego przeszukania stron internetowych wymienionych agencji dokonano 30 marca 2018 roku. Dodatkowo poszukiwano informacji dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz komparatora.

5.1.1. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa dotyczące OKR

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów ds. leków nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń dotyczących stosowania OKR.

5.1.2. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa dotyczące FIN

W toku przeszukania odnaleziono 7 alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji leczniczej FIN.

W 2012 roku na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA opublikowano informacje skierowane do pracowników ochrony zdrowia, dotyczące konieczności monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego pacjentów w momencie rozpoczynania leczenia FIN. Zalecenia te przygotowano w związku z wystąpieniem przypadków reakcji sercowo-naczyniowych, w tym zgłoszeniem zgonu pacjenta po podaniu pierwszej dawki FIN. Ponadto dokumenty te zawierały listę przeciwwskazań odnośnie stosowania FIN. [43–45] W 2017 URPL oraz MHRA opublikowały uaktualnienie tych przeciwwskazań, które odnoszą się obecnie do pacjentów:

- z blokiem 2. stopnia typu Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia, chorobą węzła zatokowego jeśli nie dokonano u nich wszczepienia rozrusznika serca;
- z istotnym wydłużeniem QT ($QTc \geq 500$ milisekund)
- z przebyłym zawałem serca, niestabilną dusznicą bolesną, udarem, przemijającymi atakami niedokrwieniami, niewyrównaną niewydolnością serca (wymagająca natychmiastowego leczenia) lub niewydolnością serca klasy III/IV wg. New York Heart Association (NYHA) w ciągu 6 miesięcy poprzedzających leczenie
- z ciężkimi arytmiami serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia/III. [46]

Dodatkowo w 2013 roku EMA oraz MHRA opublikowały informację o konieczności monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego również wśród pacjentów, którzy przerwali terapię FIN na określony czas. [47, 48]

Na przełomie 2015/2016 roku wszystkie agencje (URPL, EMA, MHRA oraz FDA) wydały zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka związanego z działaniem FIN na układ immunologiczny. W szczególności zalecenia te dotyczą ryzyka wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) oraz raka podstawnokomórkowego u pacjentów leczonych FIN. Agencje rekomendują przeprowadzenie badań przed i w trakcie trwania terapii, przy czym jeżeli istnieje podejrzenie PML, należy wykonać skan MRI, a leczenie FIN przerwać do czasu wykluczenia PML. W przypadku raka podstawnokomórkowego zaleca się badanie skóry przed rozpoczęciem terapii i w trakcie jej trwania (co najmniej raz w roku), u pacjentów ze zdiagnozowanym jakimkolwiek rodzajem nowotworu należy zaprzestać terapię FIN. [49–53]

Dodatkowo na stronie internetowej EMA opublikowano informacje dotyczące:

- uaktualnień ChPL o bardzo rzadkie, śmiertelne przypadki wystąpienia zespołu hemofagocytowego oraz o pojedyncze przypadki wystąpienia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych, [48]
- zgłoszeń AE tj: reakcje nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy), chłoniak, inwersja załamka T, obrzęk obwodowy oraz nudności. [54]

FDA również opublikowała informacje o potencjalnym ryzyku wystąpienia zespołu hemofagocytarnego. [55]

FDA oraz MHRA w 2017 wydały ostrzeżenie, dotyczące możliwości nawrotu MS w postaci poważnego zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia FIN. W związku z tym agencje zalecają zgłaszanie wszystkich niepokojących zdarzeń niepożądanych występujących po zaprzestaniu leczenia FIN. [56, 57]

W 2017 MHRA wydała dodatkowe zalecenia dotyczące zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory skóry, chłoniaka i zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi. Zalecenia obejmują m.in. ocenę korzyści i zagrożeń u pacjentów (szczególnie tych, którzy mają dodatkowe czynniki ryzyka nowotworu), badanie zmian skórnych u wszystkich pacjentów rozpoczynających terapię FIN oraz doradzanie pacjentom unikania ekspozycji na promieniowanie UV. [58]

Poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych dokumentów dotyczących bezpieczeństwa FIN (Tabela 29).

Tabela 29
Alerty dotyczące bezpieczeństwa FIN opublikowane przez URPL, EMA, MHRA i FDA

| Agencja/ Urząd | Rok wydania | Informacja |
|-----------------------|----------------|--|
| MHRA [58] | 2017 | Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów w kierunku nowotworów skóry, chłoniaka i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi |
| MHRA [56] FDA [57] | 2017 | Zalecenia dotyczące zgłaszania zdarzeń niepożądanych po zaprzestaniu terapii FIN (z uwagi na ryzyko nawrotu MS) |

| Agencja/ Urząd | Rok wydania | Informacja |
|--|---------------------------------|---|
| URPL [49, 53] EMA [52] MHRA [51] FDA [50] | 2015/2016 | Zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka związanego z działaniem FIN na układ immunologiczny tj. występowaniem raka podstawnokomórkowego, postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii oraz innych zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi; |
| EMA [54] | 2015 | Zgłoszenia AE: reakcje nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy), chłoniak, inwersja załamka T, obrzęku obwodowego i nudności. |
| EMA [48] | 2015 | Dodanie do ChPL informacji dotyczącej wystąpienia pojedynczych przypadków kryptokokowego zapalenia opon mózgowych |
| EMA [48] | 2013 | Dodanie do ChPL informacji dotyczącej bardzo rzadkich, śmiertelnych przypadków zespołu hemofagocytowego u pacjentów leczonych FIN |
| EMA [48] MHRA [47] | 2013 | Zalecenia dotyczące monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego u pacjentów, którzy ponownie rozpoczęli terapię FIN po jej wcześniejszym przerwaniu |
| EMA [43] FDA [59] URPL [45, 46] MHRA [44, 60] | 2012 (aktualizacja- 2017) | Zalecenia dotyczące monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczynania leczenia lekiem Gilenya (FIN) oraz uaktualnione przeciwwskazania do stosowania leku |
| FDA [55] | 2012 (aktualizacja 2018) | Potencjalny sygnał dotyczący ryzyka rozwoju zespołu hemofagocytarnego u pacjentów leczonych FIN |

5.1.3. Analiza długoterminowego bezpieczeństwa OKR

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa odnaleziono 1 doniesienie kongresowe raportujące bezpieczeństwo stosowania OKR w badaniu przedłużonym dla prac OPERA I i OPERA II oraz ORATORIO. [61] Dane obejmowały pacjentów z RRMS oraz pacjentów z postacią pierwotnie postępującą. W publikacji podano wyniki obejmujące 2301 pacjentów przyjmujących OKR w ciągu 7748 pacjentolat.

Ogółem dla OKR nie wykazano dodatkowych zdarzeń niepożądanych w analizie długoterminowej. Raportowane dane dotyczące AE ogółem, SAE, odsetka infekcji (w tym ciężkich) oraz nowotworów były zbliżone w stosunku do danych raportowanych w głównych badaniach klinicznych (Tabela 30).

Tabela 30.
AE raportowane u pacjentów przyjmujących OKR w ramach rozszerzenia badań OPERA I, OPERA II oraz ORATORIO

| AE | Częstość na 100 pacjentolat [95% CI] |
|------------------|--------------------------------------|
| AE ogółem | 226 [222; 229] |
| SAE | 7,18 [6,59; 7,80] |
| Infekcje | 71,3 [69,5; 73,2] |
| Ciężkie infekcje | 1,86 [1,57; 2,19] |
| Nowotwory | 0,454 [0,316; 0,632] |

5.1.4. Analiza długoterminowego bezpieczeństwa FIN

Odnaleziono również publikację zbiorczą, w ramach której opisano długoterminowy profil bezpieczeństwa FIN. [62] Publikacja obejmowała dane z badań, które stanowiły rozszerzenie prób klinicznych fazy II i III (trwające do 10 lat), a także dane raportowane w badaniach przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Infekcje

W fazach kontynuacji badań randomizowanych ryzyko wystąpienia zakażeń wirusem herpes oszacowano na 9% do 15%. Z danych postmarketingowych wynika, że u pacjentów leczonych fingolimodem odnotowano 13 przypadków zachorowań na PML (z czego 12 przypadków pojawiło się po 2 latach leczenia) niezwiązanych z wcześniejszym leczeniem natalizumabem. W związku z powyższym ryzyko zachorowania na PML u pacjentów leczonych FIN dłużej niż 2 lata oszacowano na 0,152 na 1000 pacjentów (95%CI 0,078; 0,265), czyli ok. 1 na 6000 pacjentów (oszacowane na podstawie wyników dla ponad 79 tys. pacjentów). Dodatkowo w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej stwierdzono ryzyko wystąpienia kryptokokozy u pacjentów stosujących FIN; oszacowano je jednak jako bardzo niskie.

Ponadto odnotowywano rzadkie przypadki kryptokokozy skórnej, opon mózgowych oraz uogólnionej.

Nowotwory

Łącznie w ramach badań eksperymentalnych odnotowano 105 przypadków raka podstawnokomórkowego oraz 111 tego typu zdarzeń w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Z tego względu u pacjentów leczonych fingolimodem zaleca się okresową kontrolę zmian skórnych pod kątem ryzyka nowotworów. Ryzyko pozostałych nowotworów u pacjentów leczonych fingolimodem nie różniło się znacząco od ryzyka w populacji pacjentów z MS.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniach randomizowanych (FREEDOMS I, FREEDOMS II) ryzyko bradykardii wynosiło 1,4%, bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia – 2,8%, natomiast bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia zaledwie 0,1%. Badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego wskazują, że bradykardia u pacjentów stosujących fingolimod ma najczęściej charakter bezobjawowy i przemijający i rzadko prowadzi do przerwania leczenia.

Pozostałe zdarzenia

W indywidualnych przypadkach raportowano także nawroty MS w postaci obciążających zdarzeń demielinizacyjnych u pacjentów stosujących FIN. Autorzy podkreślają konieczność dodatkowych badań w celu lepszego zrozumienia tego zjawiska.

6. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność OKR w RRMS (ICER 2017, Siddiqui 2017, Deleu 2016). Charakterystyki przeglądów przedstawiono poniżej (Tabela 31, Tabela 32, Tabela 33).

ICER 2017

Tabela 31.
Charakterystyka przeglądu systematycznego ICER 2017 [63] dla OKR

| Obszar | Charakterystyka |
|--|--|
| Cel | Porównanie skuteczności klinicznej DMT w leczeniu RRMS |
| Populacja docelowa: | Dorośli pacjenci z RRMS |
| Źródła informacji | MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register for Controlled Trials, referencje odnalezionych przeglądów i meta-analiz, kontakt z firmami farmaceutycznymi, abstrakty konferencyjne, dokumenty regulacyjne |
| Metodyka badań włączonych do przeglądu | Badania II i III fazy (RCT bezpośrednio porównujące DMT będące przedmiotem opracowania lub z PLC, w których raportowano wyniki odnośnie do wskaźnika nawrotów lub CDP) |
| Analiza danych: | Jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa) |
| Oceniane interwencje | Okrelizumab, daklizumab, octan glatirameru, interferon beta, pegylowany interferon beta, fumaran dimetylu, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, natalizumab, rytuksymab |
| Liczba badań/ liczba pacjentów | <ul style="list-style-type: none"> • OKR: 2 RCT / 1656; • pozostałe interwencje: 31 RCT / 20 112 |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • ARR, CDP (12/24^a), Bezpieczeństwo |
| AMSTAR II | Krytycznie niska |

a) W ramach metaanalizy sieciowej raportowano CDP24. W przypadku braku tego punktu końcowego w badaniu raportowano CDP12

W ramach przeglądu systematycznego wykonano metaanalizę sieciową. W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazano, że:

- do największej redukcji ARR przyczyniała się terapia OKR, ATZ i NAT (ok. 70% względem PLC). RTX, DAC, FIN i DMF wykazywały skuteczność w redukcji ARR względem PLC na poziomie 47–54%. Najmniejszą redukcję ARR (17–37%) wykazały IFNB, GA oraz TERI.
- terapię OKR oraz ATZ charakteryzują się najwyższą skutecznością odniesieniu do progresji niesprawności, redukując CDP o 53–58% względem PLC. Pozostałe DMT redukowały CDP względem PLC o 46% (DAC), 44% (NAT) oraz o 32–38% (FIN, DMF, IFNB-1b, Peg-IFNB-1a).

Autorzy przeglądu podkreślają, że profil bezpieczeństwa najskuteczniejszych DMT (NAT i ATZ) jest niekorzystny – NAT charakteryzuje się wysokim ryzykiem wystąpienia PML, a ATZ wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia małopłytkowości zagrażającej życiu, reakcji na infuzję oraz autoimmunologicznej choroby tarczycy. RTX z kolei wiąże się z ryzykiem wystąpienia śmiertelnych reakcji na infuzję, reaktywacji zakażenia HBV oraz wystąpienia PML. OKR z kolei wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji, jednocześnie charakteryzując się najniższym odsetkiem pacjentów z SAE.

Siddiqui 2017

Tabela 32.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Siddiqui 2017 [64] dla OKR

| Obszar | Charakterystyka |
|--|--|
| Cel | Porównanie skuteczności klinicznej kładrybiny z DMT w leczeniu RRMS |
| Populacja docelowa: | Dorośli pacjenci z RRMS |
| Źródła informacji | MEDLINE, EMBASE, MEDLINE In-Process, Cochrane Central Register for Controlled Trials, strony clinicaltrials.gov, European Clinical Trial Registry, FDA oraz EMA |
| Metodyka badań włączonych do przeglądu | Badania II, III i IV fazy ^a (RCT bezpośrednio porównujące DMT będące przedmiotem opracowania ze sobą lub z PLC, w których raportowano wyniki odnośnie do wskaźnika nawrotów lub CDP) |
| Analiza danych: | Jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa) |
| Oceniane interwencje | Okrelizumab, alemtuzumab, kładrybina, daklizumab, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, pegylowany interferon beta-1a, natalizumab, placebo, teryflunomid |
| Liczba badań/ liczba pacjentów | <ul style="list-style-type: none"> • OKR: 2 RCT / 827; • pozostałe interwencje: 44 RCT / 29 411 |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • ARR, CDP12, CDP24, Odsetek pacjentów wolnych od rzutu, NEDA, Bezpieczeństwo |
| AMSTAR II | Krytycznie niska |

b) Dla 8 badań nie raportowano fazy badania.

W ramach przeglądu systematycznego wykonano metaanalizę sieciową. W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazano, że:

- w porównaniu z kładrybiną lepszą skutecznością w redukcji ARR charakteryzowała się terapia OKR (RR = 1,14), NAT (RR = 1,22) oraz alemtuzumabem (RR = 1,30), jednak różnice te nie były istotne statystycznie.
- w redukcji CDP24 lepsze od kładrybiny okazały się OKR (HR = 1,26), NAT (HR = 1,21), alemtuzumab (HR = 1,37), IFNB-1b-SC (HR = 1,79) oraz DAC (HR=1,07). Żadna z tych różnic nie osiągnęła istotności statystycznej.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że wyższym ryzykiem AE w stosunku do kładrybiny charakteryzowały się: alemtuzumab, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, PegIFN-1a-SC, GA i OKR. Różnice te jednak nie były istotne statystycznie.

Deleu 2016

Tabela 33.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Deleu 2016 [65] dla OKR

| Obszar | Charakterystyka |
|---------------------|--|
| Cel | Porównanie skuteczności klinicznej DMT w leczeniu RRMS |
| Populacja docelowa: | Dorośli pacjenci z RRMS |

| Obszar | Charakterystyka |
|---|--|
| Źródła informacji | MEDLINE, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, strony American Academy of Neurology (AAN), European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), FDA ^a , EMA ^a |
| Metodyka badań włączonych do przeglądu | Badania III fazy (RCT bezpośrednio porównujące DMT będące przedmiotem opracowania pomiędzy sobą lub z PLC, w których raportowano wyniki odnośnie do ARR lub CDP) |
| Analiza danych: | bd |
| Oceniane interwencje | Okrelizumab, alemtuzumab, daklizumab, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, pegylowany interferon beta-1a, natalizumab, teryflunomid, mitoksantron |
| Liczba badań/ liczba pacjentów | <ul style="list-style-type: none"> • OKR: 2 RCT / bd; • pozostałe interwencje: 23 RCT / bd |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • ARR, CDP12, odsetek pacjentów wolnych od rzutu, aktywność choroby w obrazie MRI, NEDA, Bezpieczeństwo |
| AMSTAR II | Krytycznie niska |

a) Strony przeszukane w celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa leków.

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazano, że:

- w badaniach porównujących skuteczność OKR z IFNB-1a-SC, terapia OKR prowadziła do znaczącej redukcji ARR w ciągu 2 lat (46–47%), CDP12 (37–43%) oraz aktywności choroby w obrazie MRI, m.in. liczby zmian Gd+ (94-95%) oraz liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 (77-83%).

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa OKR był zbliżony do PLC. Nie obserwowano występowania oportunistycznych infekcji lub istotnych klinicznie zmian wyników badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych OKR. Zaleca się jednak ostrożność w stosowaniu OKR do czasu lepszego poznania jego profilu bezpieczeństwa (m.in. w odniesieniu do ryzyka wystąpienia PML).

W momencie publikacji przeglądu, OKR nie był jeszcze zatwierdzony przez FDA oraz EMA do leczenia RRMS. Autorzy przeglądu prognozują, iż OKR zostanie alternatywą dla NAT oraz alemtuzumabu w leczeniu wysoce aktywnej postaci choroby, a istotną przewagą w stosunku do NAT uzyska w populacji pacjentów anty-JCV, Ab+ (z uwagi na lepszy stosunek korzyści i ryzyka).

7. WNIOSKI KOŃCOWE

Porównanie bezpośrednie

Skumulowane wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych z podwójnym zaślepieniem wskazują, że OKR w porównaniu z IFNB-1a-S.C istotnie statystycznie:

- zmniejsza szansę wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tyg., (o 37%)
- zmniejsza szansę wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 24 tyg., (o 37%)
- zwiększa odsetek pacjentów z utrwaloną poprawą stopnia niesprawności,
- redukuje roczną częstość rzutów o 47%,
- zwiększa odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby,
- zwiększa ponad 2-krotnie szansę przeżycia bez objawów aktywnej choroby,
- poprawia jakość życia w aspekcie fizycznym oraz funkcjonowanie ogólne pacjentów (istotna poprawa w zakresie funkcjonowania kończyn górnych, dolnych oraz funkcji poznawczych)
- niemal całkowicie eliminuje zmiany Gd+ w obrazie T1 (redukcja o 95%), a także zmniejsza liczbę nowych i powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1 i T2 MRI

Analiza w podgrupach wykazała, że korzyści z leczenia odnosili wszyscy pacjenci niezależnie od stopnia nasilenia choroby, w tym również pacjenci z chorobą aktywną pomimo leczenia, jak również pacjenci z chorobą wysoce aktywną pomimo leczenia.

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że OKR cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a IFNB-1a-SC odnośnie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast odsetek pacjentów doświadczających AE prowadzących do utraty z badania w grupie OKR był znamienne niższy u pacjentów stosujących IFNB-1a-SC.

W trakcie terapii OKR najczęściej raportowano zdarzenia typowe dla leków o działaniu immunomodulującym, zwłaszcza infekcje. Ponadto OKR zwiększał odsetek pacjentów, u których wystąpiły powikłania proceduralne oraz reakcje związane z infuzją, aczkolwiek z uwagi na długie odstępy czas pomiędzy poszczególnymi podaniami OKR, uciążliwość tych zdarzeń wydaje się być niewielka i akceptowalna.

Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego w populacji ogólnej wskazują, że pod względem redukcji rocznej częstości rzutów MS oraz zahamowania progresji niesprawności utrwalonej przez 12 i 24 tygodni, OKR jest opcją najskuteczniejszą wśród ocenianych DMT.

W analizie porównawczej OKR cechował się istotnie statystycznie wyższą skutecznością niż FIN pod względem ryzyka wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności przez 12 tyg., a także utrwalonej

progresji niesprawności przez 24 tyg. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic odnośnie rocznej częstości rzutów oraz utraty z badania bez względu na przyczynę.

Terapia OKR stosowana jest co 6 mies., dzięki czemu jest mniej uciążliwa dla pacjentów niż np. terapia FIN, a także powoduje mniej zdarzeń niepożądanych na co wskazuje proste zestawienie wyników badań randomizowanych dla FIN i OKR.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa odnaleziono informacje na temat dodatkowych aspektów wpływających na bezpieczeństwo ocenianych terapii. Nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących OKR, natomiast w przypadku terapii FIN zidentyfikowano ostrzeżenia odnoszące się m.in. do ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, ryzyka wystąpienia raka podstawnokomórkowego, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii oraz ryzyka nawrotu MS.

Badania dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa nie wykazały dodatkowych AE związanych ze stosowaniem OKR w długim okresie czasu, z kolei w przypadku FIN raportowano przypadki wystąpienia PML (ryzyko 1 zdarzenie na 6000 pacjentów).

8. OGRANICZENIA

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

1. Brak badań bezpośrednio porównujących OKR i FIN, co spowodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie metodą MTC.
2. Populacja docelowa jest węższa niż populacja pacjentów uczestniczących w badaniach, jednakże przeprowadzona analiza warstwowa wykazała, że OKR jest skuteczną terapią zarówno u chorych uprzednio nieleczonych, jak i pacjentów z chorobą aktywną i wysoce aktywną mimo zastosowanego leczenia, dlatego niepewność w tym zakresie jest niewielka.

9. DYSKUSJA

Stwardnienie rozsiane (MS) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze postępującym i/lub nawrotowym. Rzutowo-remisyjna postać MS (RRMS) jest najczęściej występującą odmianą tej choroby, diagnozowaną u nawet 85% chorych. Postać ta charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych objawów neurologicznych (rzutów), po których następują okresy wyciszenia choroby. [66] Z reguły w początkowej fazie choroby remisja związana jest całkowitym ustąpieniem objawów, z czasem jednak stan zdrowia chorego pogarsza się w wyniku deficytu neurologicznego, który pozostaje po rzutach choroby. Wykazano, że przebyty rzut choroby wiąże się ze wzrostem niewydolności ocenianej w ramach 10-punktowej Rozszerzonej Skali Nieprawności (EDSS) o ponad pół punktu średnio u 42% pacjentów z RRMS oraz o przynajmniej jeden punkt średnio u 28% chorych na RRMS. [42] Istotne staje się zatem zapobieganie rzutom, a w przypadku ich wystąpienia umożliwienie odzyskania jak największej sprawności.

Leczenie RRMS obejmuje trzy podstawowe obszary – leczenie rzutu choroby, leczenie objawów towarzyszących chorobie, oraz leczenie modyfikujące jej przebieg (DMT). Obecnie nie istnieje terapia, która powodowałaby wyleczenie RRMS lub pozwalała całkowicie zatrzymać postęp choroby. Dlatego bardzo ważne jest, aby DMT poprzez spowalnianie progresji RRMS pozwoliła jak najdłużej nie dopuszczać do postępującej niesprawności pacjenta. Standardowo pacjentom z RRMS w ramach I linii terapii modyfikującej przebieg schorzenia podaje się leki immunomodulujące obejmujące m.in. pegylowany interferon beta, interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu lub teryflunomid. W przypadku braku powodzenia takiej terapii można zastosować leki immunosupresyjne, np. fingolimod. W odpowiedzi na obecność zapotrzebowania na skuteczną terapię RRMS w dniu 8 stycznia 2018 roku został zarejestrowany na terapię Unii Europejskiej nowy lek – okrelizumab (OKR), humanizowane przeciwciało monoklonalne, wybiórczo nakierowane na limfocyty B posiadające antygen CD20, pozwalający uzyskać redukcję częstości rzutów MS o prawie połowę w skali roku, obniżający ryzyko progresji niesprawności, a także zmniejszający liczbę nowych zmian demielinizacyjnych i ilości obszarów przewlekłego uszkodzenia mózgu widocznych w obrazie MRI. [10]

W Polsce w terapii II linii RRMS aktualnie dostępne i refundowane są dwa leki immunomodulujące: fingolimod oraz natalizumab. Natalizumab cechuje się wysoką aktywnością modyfikującą przebieg choroby, aczkolwiek jego stosowanie obarczone jest ryzykiem PML, szczególnie wysokim u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw wirusowi JCV, a takich pacjentów w populacji z MS może być nawet 60%. [67] Na podstawie najnowszych danych pochodzących z 4 badań obrazujących rzeczywistość praktykę kliniczną oszacowano, że ryzyko PML może wynieść od 1,7% do 2,7% w ciągu 6 lat. [68] Z tego względu natalizumab jest lekiem zarezerwowanym wyłącznie dla najcięższych przypadków RRMS, u których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko JCV, szczególnie u chorych z szybko postępującą postacią RRMS, u których może być zastosowany już w ramach I linii leczenia. W przeciwieństwie do natalizumabu, ryzyko PML u pacjentów leczonych fingolimodem jest znacznie niższe (ok. 1 na 6000 przypadków), dlatego jego refundacja nie wiąże się z tego rodzaju ograniczeniami, co pozwala na jego stosowanie u wszystkich pacjentów, u których terapia I linii (w ramach programu B.29.) okazała się

nieodpowiednia. Potwierdzeniem tego są dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych leków w ramach programu B.46, które wskazują, że FIN jest znacznie częściej stosowany niż NAT. W 2017 roku FIN 719 pacjentów, podczas gdy natalizumab podawano u 402 chorych [69, 70]. Warto zwrócić uwagę, że w przypadku NAT w tej grupie są również pacjenci dotychczas nieleczeni z postacią szybko postępującą (RES), podczas gdy dane dla FIN dotyczą wyłącznie pacjentów wcześniej leczonych. Pod względem profilu bezpieczeństwa, ograniczeń do stosowania oraz zakresu wskazań okrelizumab wydaje się lekiem najbardziej zbliżonym do fingolimodu, dlatego preparat ten (fingolimod) został uznany za właściwy komparator, z którym należy porównać okrelizumab w terapii II linii RRMS, u chorych, u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia lekami immunomodulującymi refundowanymi w Polsce choroba pozostaje aktywna.

W toku przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRMS (OPERA I i II). [10] Uzyskane wyniki wskazały na wysoką skuteczność OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC odnośnie do redukcji nasilenia objawów choroby oraz poprawy stopnia sprawności pacjentów. Wysoką skuteczność OKR obserwowano także w subpopulacjach z badań OPERA I i II, obejmującą pacjentów o charakterystyce zbliżonej do populacji docelowej niniejszej analizy, tj. pacjenci z chorobą aktywną pomimo otrzymywanego leczenia immunomodulującego.

W badaniach OPERA I i II pacjentów stosujących leczenie immunomodulujące było blisko 30%. Co istotne, analiza przeprowadzona w podgrupach nie wykazała znamiennych statystycznie interakcji pomiędzy analizowanymi subpopulacjami pacjentów (p dla interakcji $>0,05$) odnośnie do skuteczności terapii. Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskane w populacji ITT badań OPERA nie różnią się istotnie statystycznie od efektów dla populacji zbliżonej do populacji docelowej, zdefiniowanej w ramach niniejszej analizy klinicznej. Warto też podkreślić, że dla FIN refundowanego w Polsce w terapii pacjentów z aktywną chorobą mimo stosowania leczenia immunomodulującego dostępne dane pochodzą z badań RCT dla populacji mieszanej obejmującej zarówno pacjentów nieleczonych, jak i leczonych.

RRMS jest schorzeniem, w którym bardzo istotnym czynnikiem jest jakość życia i możliwość sprawnego funkcjonowania codziennego pacjenta – niedopuszczanie do zwiększenia stopnia jego niesprawności. Korzyści ze stosowania OKR, związane ze zmniejszeniem częstości rzutów i zahamowaniem postępu niesprawności (w skali EDSS) obserwowane w badaniach OPERA I i II przełożyły się na znamienne poprawę jakości życia chorych ocenianą w ramach domeny funkcjonowania fizycznego za pomocą kwestionariusza SF-36. [10]

RRMS jest chorobą postępującą, o charakterze przewlekłym, a terapie stosowane w jej przebiegu powinny być skuteczne także w perspektywie długoterminowej. Kluczowe badania dla OKR (OPERA I i II) zaprojektowano w taki sposób, że po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej, zaplanowano fazę przedłużenia, podczas której u wszystkich chorych, niezależnie od wyniku pierwotnej randomizacji, stosowano OKR. Po 144-tygodniach od rozpoczęcia badań OPERA I i II (w tym przynajmniej 48 tyg. terapii OKR w ramach przedłużenia badań) częstość rzutów choroby była niższa niż ta, którą

obserwowano w ramieniu OKR podczas fazy zaślepionej, co oznacza, że terapia OKR przynosi znaczne korzyści pacjentom z RRMS także w długim horyzoncie czasowym. Warto dodać, że w analizie długoterminowej obejmującej 3 badania kliniczne dla OKR (OPERA I i II, ORATORIO) nie pojawiły się żadne niepokojące sygnały odnośnie do bezpieczeństwa tej terapii. [61]

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio OKR z FIN, w ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań randomizowanych umożliwiających utworzenie sieci połączeń na potrzeby MTC. Przeprowadzone przeszukania umożliwiły zbudowanie zamkniętej sieci obejmującej 2 badania dla OKR porównanego z IFNB oraz 24 badania, w których oceniano FIN, DAC, GA i TERI względem IFNB (8 badań), a także FIN, DAC, DM, GA, TERI i IFNB względem PLC. Należy pamiętać, że punkty końcowe służące powszechnie do oceny aktywności i progresji MS zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rutynowej praktyce klinicznej mają istotne znaczenie dla pacjenta, ale nie posiadają w pełni obiektywnego charakteru, stąd ich ocena może ulegać zaburzeniu na skutek szeregu czynników subiektywnych. [71, 72] Z tego powodu brak zaślepienia w badaniach stanowi istotne ograniczenie oraz może być źródłem błędów systematycznych wpływających na ocenę efektywności. W związku z tym w wariantcie podstawowym meta-analizy sieciowej uwzględniono wyłącznie badania z podwójnym zaślepieniem, natomiast badania niezaślepienie oraz z zaślepieniem pojedynczym włączono tylko wówczas, gdy było to konieczne do utworzenia sieci połączeń, a także w ramach analizy wrażliwości.

Decyzję o przeprowadzeniu porównania poprzedzono analizą homogeniczności, w ramach której najważniejszym obszarem niespójności były różnice dotyczące wcześniejszego leczenia pacjentów, aczkolwiek jedynie w kilku pracach kryterium wykluczenia było wcześniejsze leczenie DMT, podczas gdy w większości badań dopuszczano tego rodzaju terapię, którą ostatecznie stosowano u 9% do 56% pacjentów, najczęściej były to IFNB i GA. Odnotowano również różnice pomiędzy badaniami w zakresie czasu trwania MS, co jednak tłumaczone może być różną definicją początku choroby. Pomimo wskazanych powyżej różnic badania cechowały się dużą jednorodnością pod względem stopnia zaawansowania choroby wg EDSS (od 1,9 do 3,0 pkt) oraz średniej liczby rzutów w ciągu ostatniego roku (od 1,0 do 1,7), co uznano za wystarczające do przeprowadzenia porównania pośredniego, w ramach którego wykazano, że stosowanie OKR w porównaniu z FIN wiąże się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji MS utrwalonej przez 12 tyg. i 24 tyg. Co istotne parametr SUCRA, określający prawdopodobieństwo, że dana terapia jest najskuteczniejszą opcją spośród ocenianych interwencji wynosił 0,98–0,99 dla OKR, podczas gdy dla FIN był znacznie niższy (0,41 i 0,30). Terapia OKR była także wskazana jako najskuteczniejsza spośród innych ocenianych DMT odnośnie do redukcji rocznej liczby rzutów choroby, a także zmniejszenia ryzyka jej progresji utrwalonej przez 12 i 24 tyg.

Wyniki badań OPERA I i II potwierdziły, że OKR cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej raportowano zdarzenia typowe dla leków o działaniu immunomodulującym, zwłaszcza infekcje, a także reakcje związane z wlewem, aczkolwiek są to zdarzenia dobrze poznane i ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla okrelizumabu, a sposób postępowania w przypadku ich wystąpienia jest znany. W ramach porównania bez dostosowania OKR z FIN w oparciu o badania

OPERA (I, II) oraz badania TRANSFORMS i FREEDOM (I, II) w grupie OKR numerycznie rzadziej obserwowano zdarzenia niepożądane ogółem (83,3% vs 92,4%) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (6,9% vs 10,4%), a także infekcje ogółem (58,5% vs 73,5%).

W toku przeszukania odnaleziono również doniesienie konferencyjne dotyczące badania dla OKR przeprowadzonego w rzeczywistej praktyce klinicznej, które nie spełniło jednak kryteriów włączenia do analizy z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji [73]. Doniesienie konferencyjne obejmowało wstępne wyniki dla 3-miesięcznego okresu leczenia, dotyczące 191 pacjentów, przy czym populacja ta obejmowała nie tylko pacjentów z RRMS, ale także z PPMS oraz z postacią wtórnie postępującą (które nie były przedmiotem niniejszej analizy). W ciągu 3 miesięcy raportowano wystąpienie klinicznego rzutu jedynie u 3 chorych leczonych OKR. Dodatkowo, AE ogółem wystąpiły u 25% pacjentów, z czego 16% dotyczyło infekcji związanych z infuzją. Jedna infekcja została uznana za ciężką. Nie odnotowano zgonów ani SAE. Autorzy podkreślają, że wyniki dotyczące bezpieczeństwa są dotychczas lepsze niż te uzyskane w badaniach klinicznych.

Odnaleziono doniesienia wskazujące na istnienie niewielkiego ryzyka wystąpienia PML u chorych leczonych FIN. Długookresowa analiza bezpieczeństwa FIN obejmująca dane zarówno z badań klinicznych, ich przedłużeń, a także dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu wskazały na występowanie przypadków PML (potwierdzono 13 takich przypadków, spośród których 12 wystąpiło po 2 latach terapii FIN), a ryzyko wystąpienia tego powikłania wśród leczonych FIN oszacowano na 0,152/1000 pacjentów co odpowiada około 1 przypadkowi na 6 tysięcy pacjentów, którzy stosowali długoterminowo FIN. [62] Co istotne, do tej pory nie zgłoszono przypadków PML wśród leczonych OKR w obrębie badań klinicznych. [10]

Podsumowując, terapia okrelizumabem jest leczeniem pozwalającym na uzyskanie kontroli nad trudną i uciążliwą chorobą, jaką jest rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, pozostająca aktywna pomimo rocznej terapii jednym z leków immunomodulujących. Okrelizumab stosowany w długoterminowej terapii zapobiega występowaniu progresji niesprawności, poprawia sprawność i jakość życia chorych, a także znacząco zwiększa szansę wystąpienia stanu bez aktywności choroby (NEDA) oraz prawie całkowicie eliminuje aktywność choroby w obrazie MRI, będąc przy tym terapią bezpieczną, wymagającą w ramach długoterminowego stosowania jedynie dwóch podań w ciągu roku, co zwiększa komfort pacjenta, ogranicza ryzyko zdarzeń niepożądanych oraz poprawia compliance pacjentów.

10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 34.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

| Wymaganie | Rozdział | Strona |
|---|--------------------------------|--------------|
| § 2. | | |
| <i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i> | 2.3.2, 3.1, A.1 | 20, 26, 92 |
| § 4.1 Analiza kliniczna zawiera: | | |
| 1. opis problemu zdrowotnego | Przedstawiony w ramach APD [3] | |
| 2. opis technologii opcjonalnych | Przedstawiony w ramach APD [3] | |
| 3. przegląd systematyczny badań pierwotnych | 2.3.1, A.1 | 19, 92 |
| 4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu | 2.2 | 16 |
| 5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych | 6 | 73 |
| § 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria: | | |
| 1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku | 2.2, 3.2, B.1 | 16, 29, 106 |
| 2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. | 2.2, 3.2, B.1 | 16, 29, 106 |
| § 4.3 Przegląd zawiera: | | |
| 1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną | 1.2, 2.2 | 15, 16 |
| 2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 | 3.1 | 26 |
| 3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych | A.1 | 92 |
| 4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu | 3.1 | 26 |
| 5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...) | 3.2, B.1 | 29, 106 |
| 6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej | 4, B.2, C.2 | 45, 149, 180 |
| 7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) | 5 | 69 |
| § 4.4 | | |
| Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. | nd | nd |

11. BIBLIOGRAFIA

1. Minister Zdrowia. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
2. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
3. [REDACTED]
4. EMA. Oświadczenie o wycofaniu leku Zinbryta (daklizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zinbryta_20_march_2018/Under_evaluation/WC500245166.pdf.
5. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: <http://handbook.cochrane.org/>.
6. Decision Support Unit. (2011) A generalised linear modelling framework for pairwise an network meta-analysis of randomised controller trials. Dostęp: <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/TSD2-General-meta-analysis-corrected-2Sep2016v2.pdf>.
7. University of Cambridge. DIC: Deviance Information Criteria. Dostęp: <https://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-dic/>.
8. Rucker G, Schwarzer G. (2015) Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 15:58.
9. University of Cambridge. WinBUGS. Dostęp: <https://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-winbugs/>.
10. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, i in. (2017) Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 376(3):221–234.
11. [REDACTED]
12. Lublin. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Relapsing Multiple Sclerosis: Results of the Phase III, Interferon β -1a–controlled OPERA I and OPERA II Studies [DX33]. *CMSC*; 4.07 2016; USA. .
13. Traboulsee A. (2016) Ocrelizumab No Evidence of Disease Activity (NEADA) Status at 96 Weeks in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of the Phase III Double-Blind, Double-Dummy, Interferon beta-1a-Controlled OPERA I and OPERA II Studies. *Neurology* 86(16):S PL.02.004.
14. Naismith Robert. (2017) Preliminary results of the OPERA I and OPERA II Open-Label Extension Study (S31.004). *Neurology* 88(16):S31.004.
15. Havrdova. (2017) Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA-1 and OPERA-2 trials. *European Journal of Neurology* 24:445–678.
16. Selmaj. Infusion-related reactions with ocrelizumab in the Phase III double-blind, double-dummy, interferon (IFN)-1acontrolled OPERA I and OPERA II studies. [P11195].23 Suppl.2:111–344.
17. Stępień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dąbrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. (2013) Effects of interferon β -1a and interferon β -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.
18. 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.
19. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinschenker B, EVIDENCE Study Group. Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy, University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 59(10):1496–1506.
20. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL, BRAVO Study Group. (2014) A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J. Neurol.* 261(4):773–783.
21. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, i in. (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann. Neurol.* 39(3):285–294.

22. (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 352(9139):1498–1504.
23. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (2001) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 57(12 Suppl 5):S3-9.
24. (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.
25. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P, FREEDOMS Study Group. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 362(5):387–401.
26. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappiello L, von Rosenstiel P, Lublin FD. (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(6):545–556.
27. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, i in. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 362(5):402–415.
28. Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP, Gallo P, Centonze D, Pozzilli C, Saccà F, Bergh FT, Bartezaghi M, Turrini R, Filippi M, Golden Study Group. (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). *J. Neurol.* 264(12):2436–2449.
29. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, Kaufman M, Rose J, Greenberg S, Sweetser M, Riestler K, O'Neill G, Elkins J. (2015) Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 373(15):1418–1428.
30. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue E-W, Stefoski D, Robinson R, Riestler K, Rana J, Elkins J, O'Neill G, SELECT study investigators. (2013) Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 381(9884):2167–2175.
31. 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.
32. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. (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. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 45(7):1268–1276.
33. Boiko AN, Lashch NY, Sharanova SN, Zakharova MN, Trifonova OV, Simaniv TO, Lysogorskaya EV, Gur'yanova OE, Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoi VY, Belova YA, Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, i in. (2018) A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Remitting Multiple Sclerosis: First-Year Study Results. *Neurosci Behav Physiol* 48(3):351–357.
34. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS, CombiRx Investigators. (2013) Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 73(3):327–340.
35. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BMJ, REGARD study group. (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. *Lancet Neurol* 7(10):903–914.
36. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung H-P, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, i in. (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.
37. M. Calabrese. (2012) Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 4(18):418–24.
38. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT, CONFIRM Study Investigators. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 367(12):1087–1097.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. Lublin FD, Baier M, Cutter G. (2003) Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61(11):1528–1532.
43. EMA. (2012) Alert bezpieczeństwa_EMA Procedure number: EMEA/H/C/2202/A- 20/ 008. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500129801.pdf.
44. MHRA. (2012) Alert bezpieczeństwa_MHRA_Fingolimod (Gilenya ▼): not recommended for patients at known risk of cardiovascular adverse events.
45. URPL. (2012) Alert bezpieczeństwa_URPL_Zaktualizowana informacja do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotycząca monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya (fingolimod). Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/DDL_Gilenya_2_2012-04-24_-_ostateczna_wersja_komunikatu.pdf.
46. Novartis. (2017) Fingolimod (Gilenya) - przeciwwskazania u pacjentów z chorobami serca. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Gilenya_DHPC_2017-10-26.pdf.
47. MHRA. (2013) Fingolimod bradycardia and heart block. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-bradycardia-and-heart-block>.
48. EMA. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002202/WC500111236.pdf.
49. URPL. Alert bezpieczeństwa_ryzyko związane z działaniem leku na układ immunologiczny. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Gilenya_DHPC.pdf.
50. FDA. (2015) Gilenya (fingolimod): Drug Safety Communication - FDA Warns About Cases of Rare Brain Infection. Dostęp: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm457183.htm>.
51. MHRA. (2016) 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>.
52. EMA. (2015) New recommendations to minimise risks of the rare brain infection PML and a type of skin cancer with Gilenya. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Gilenya_Public_health_communication.pdf.
53. URPL. (2015) 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://urpl.gov.pl/sites/default/files/Gilenya_Public_health_communication_PL.pdf.
54. EMA. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002202/WC500202693.pdf.
55. FDA. (2012) Alert bezpieczeństwa: fingolimod. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm349375.htm>.
56. MHRA. (2017) Alert bezpieczeństwa: 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>.
57. FDA. (2017) Alert bezpieczeństwa : Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm579459.htm>.
58. MHRA. (2017) Alert bezpieczeństwa: 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>.
59. FDA. Alert bezpieczeństwa: Revised recommendations for cardiovascular monitoring and use of multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm303192.htm>.
60. MHRA. (2017) Alert bezpieczeństwa: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>.

61. Hauser. (2017) Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 23:85–426.
62. Druart C, El Sankari S, van Pesch V. (2017) Long-term safety and real-world effectiveness of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Patient Relat Outcome Meas* 9:1–10.
63. ICER. (2017) Disease-Modifying Therapies for Relapsing- Remitting and Primary -Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Dostęp: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf.
64. 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. *Curr Med Res Opin* 1–11.
65. Deleu D, Mesraoua B, El Khider H, Canibano B, Melikyan G, Al Hail H, Mhjob N, Bhagat A, Ibrahim F, Hanssens Y. (2017) Optimization and stratification of multiple sclerosis treatment in fast developing economic countries: a perspective from Qatar. *Curr Med Res Opin* 33(3):439–458.
66. Stasiołek M, Mycko M, Selmaj K. (2005) Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):92–98.
67. Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Plavina T, Zhang A, Ticho B. (2014) Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur. J. Neurol.* 21(2):299–304.
68. 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. *Lancet Neurol* 16(11):925–933.
69. Narodowy Fundusz Zdrowia. (2017) Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Załącznik: Tabele IV.3.2. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>.
70. Narodowy Fundusz Zdrowia. (2018) Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Załącznik: Tabele IV.3. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>.
71. EMA. (2015) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
72. Waubant EL, Goodkin DE. (1996) Assessing Efficacy in Clinical Trials of Treatments for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 6(6):462–473.
73. Brandon Moss, Erica Utigard, Laura Baldassari. (2018) Real-World Experience with Ocrelizumab. Mellen Center, Cleveland Clinic.
74. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zinbryta (daklizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003862/WC500210598.pdf.
75. Polman CH, Rudick RA. (2010) The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 74 Suppl 3:S8-15.
76. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. (2014) Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 14:58.

12. SPIS TABEL

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 1. | Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO | 15 |
| Tabela 2. | Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie ukierunkowane na identyfikację badań RCT | 17 |
| Tabela 3. | Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie badań dla efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla OKR | 18 |
| Tabela 4. | Badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej..... | 26 |
| Tabela 5. | Porównanie definicji populacji docelowej z definicjami podgrup wyodrębnionych w badaniach OPERA I i OPERA II..... | 31 |
| Tabela 6. | Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki..... | 32 |
| Tabela 7. | Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej | 35 |
| Tabela 8. | Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej | 38 |
| Tabela 9. | Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook | 43 |
| Tabela 10. | Progresja niesprawności MS dla porównania OKR vs IFB-1a-SC..... | 45 |
| Tabela 11. | Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC..... | 46 |
| Tabela 12. | Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC | 47 |
| Tabela 13. | Poprawa stanu zdrowia pacjentów (średnia skorygowana punktacja na skali MSFC) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC..... | 47 |
| Tabela 14. | Brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC..... | 48 |
| Tabela 15. | Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR vs IFB-1a-SC (dane dychotomiczne) | 49 |
| Tabela 16. | Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR vs IFB-1a-SC (dane ciągłe)..... | 49 |
| Tabela 17. | Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny dla porównania OKR vs IFB-1a-SC | 50 |
| | | 50 |
| Tabela 19. | Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni w populacjach zbliżonych do docelowej (OPERA I i II) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC..... | 53 |
| Tabela 20. | Roczna częstość rzutów dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC – analiza w podgrupach .. | 54 |
| Tabela 21. | Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC– CDP12 | 55 |
| Tabela 22. | Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC | 56 |
| Tabela 23. | Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – ARR | 58 |
| Tabela 24. | Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC | 60 |
| Tabela 25. | Średnia skorygowana zmiana w punktacji SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w 96. tygodniu terapii względem wartości wyjściowych dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC..... | 62 |
| Tabela 26. | Zdarzenia niepożądane ogółem dla OKR i IFNB-1a-SC | 63 |
| Tabela 27. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania OKR z IFNB-1a-SC na podstawie skumulowanych wyników badań OPERA I i II..... | 64 |
| Tabela 28. | Porównanie profilu bezpieczeństwa OKR (OPERA I i II) względem FIN (TRANSFORMS, FREEDOMS I i II)..... | 66 |
| Tabela 29. | Alerty dotyczące bezpieczeństwa FIN opublikowane przez URPL, EMA, MHRA i FDA.... | 70 |
| Tabela 30. | AE raportowane u pacjentów przyjmujących OKR w ramach rozszerzenia badań OPERA I, OPERA II oraz ORATORIO..... | 71 |
| Tabela 31. | Charakterystyka przeglądu systematycznego ICER 2017 [63] dla OKR | 73 |
| Tabela 32. | Charakterystyka przeglądu systematycznego Siddiqui 2017 [64] dla OKR | 74 |
| Tabela 33. | Charakterystyka przeglądu systematycznego Deleu 2016 [65] dla OKR | 74 |
| Tabela 34. | Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej..... | 83 |
| Tabela 35. | Wyniki przeszukania w bazie Pubmed | 92 |
| Tabela 36. | Wyniki przeszukania w bazie Embase | 92 |
| Tabela 37. | Wyniki przeszukania w bazie Cochrane | 93 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 38. | Wyniki przeszukania w bazie Pubmed – przeszukanie dla OKR (badania ef. rzeczywistej oraz przeglądy systematyczne)..... | 94 |
| Tabela 39. | Wyniki przeszukania w bazie Embase – przeszukanie dla OKR (badania ef. rzeczywistej oraz przeglądy systematyczne)..... | 94 |
| Tabela 40. | Wyniki przeszukania w bazie Cochrane – przeszukanie dla OKR (badania ef. rzeczywistej oraz przeglądy systematyczne)..... | 94 |
| Tabela 41. | Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej..... | 95 |
| Tabela 42. | Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących ocenianej interwencji..... | 98 |
| Tabela 43. | Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących komparatorów ... | 99 |
| Tabela 44. | Roczna częstość rzutów (ARR)..... | 149 |
| Tabela 45. | Progresja niesprawności..... | 150 |
| Tabela 46. | Odsetki pacjentów przerywających leczenie..... | 151 |
| Tabela 47. | Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa OKR..... | 153 |
| Tabela 48. | Szczegółowe wyniki dla porównania profilu bezpieczeństwa FIN..... | 159 |
| Tabela 49. | Wyniki porównania metodą MTC- model stały..... | 162 |
| Tabela 50. | Wyniki porównania metodą MTC- model losowy..... | 163 |
| Tabela 51. | Wyniki porównania metodą MTC- model stały..... | 163 |
| Tabela 52. | Wyniki porównania metodą MTC- model losowy..... | 164 |
| Tabela 53. | Wyniki porównania metodą MTC- model stały..... | 164 |
| Tabela 54. | Wyniki porównania metodą MTC- model losowy..... | 165 |
| Tabela 55. | Wyniki porównania metodą MTC- model stały..... | 165 |
| Tabela 56. | Wyniki porównania metodą MTC- model losowy..... | 166 |
| Tabela 57. | Wyniki porównania metodą MTC- model stały..... | 167 |
| Tabela 58. | Wyniki porównania metodą MTC- model losowy..... | 168 |
| Tabela 59. | Wyniki porównania metodą MTC- model stały..... | 170 |
| Tabela 60. | Wyniki porównania metodą MTC- model losowy..... | 170 |
| Tabela 61. | Wyniki porównania metodą MTC- model stały..... | 171 |
| Tabela 62. | Wyniki porównania metodą MTC- model losowy..... | 172 |
| Tabela 63. | Wyniki porównania metodą MTC- model stały..... | 173 |
| Tabela 64. | Wyniki porównania metodą MTC- model losowy..... | 173 |
| Tabela 65. | Skuteczność długoterminowego stosowania OKR w badaniu Kappos 2011..... | 193 |
| Tabela 66. | Bezpieczeństwo terapii OKR w badaniu Kappos 2011..... | 195 |
| Tabela 67. | Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (przeszukanie dla RCT)..... | 199 |
| Tabela 68. | Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (przeszukanie dla efektywności rzeczywistej OKR)..... | 245 |
| Tabela 69. | Badania kliniczne w toku..... | 248 |
| Tabela 70. | Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook..... | 250 |
| Tabela 71. | Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne..... | 253 |
| Tabela 72. | Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych..... | 256 |
| Tabela 73. | Formularz do ekstrakcji danych ciągłych..... | 256 |
| Tabela 74. | Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z MS..... | 257 |

13. SPIS WYKRESÓW

| | | |
|-------------------|--|-----------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | 51 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 52 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 52 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 53 |
| Wykres 5. | Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA | 56 |
| Wykres 6. | Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA | 57 |
| Wykres 7. | Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA | 59 |
| Wykres 8. | Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA | 61 |
| Wykres 9. | Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA | 169 |
| Wykres 10. | Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA | 171 |
| Wykres 11. | Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA | 172 |
| Wykres 12. | Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA | 175 |
| Wykres 13. | Progresja niesprawności CDP12 – badanie Kappos 2011 | 194 |
| Wykres 14. | Progresja niesprawności CDP24 – badanie Kappos 2011 | 195 |

14. SPIS RYSUNKÓW

| | |
|--|-----|
| Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych z randomizacją zgodnie z PRISMA | 28 |
| Rysunek 2. Schemat selekcji badań ef. rzeczywistej i przeglądów systematycznych dla OKR zgodnie z PRISMA | 29 |
| Rysunek 3. Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – CDP12 | 55 |
| Rysunek 4. Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – CDP24 | 57 |
| Rysunek 5. Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC– ARR | 59 |
| Rysunek 6. Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – zaprzestanie terapii jakiegokolwiek przyczyny | 61 |
| Rysunek 7. Wyniki dla wszystkich domen wchodzących w skład kwestionariusza SF-36 [11]..... | 62 |
| Rysunek 8. Leczenie stosowane w ramach przedłużenia badania Kappos 2011 (od 24 tygodnia).... | 193 |
| Rysunek 9. ARR obserwowane w przedłużeniu badania Kappos 2011 | 194 |

APPENDIX A.

A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 35.
Wyniki przeszukania w bazie Pubmed

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|--------------------------------------|---|-----------|
| #1 | "Multiple Sclerosis"[Mesh] | 50 832 |
| #2 | multiple sclerosis or primary progressive multiple sclerosis or relapsing-remitting multiple sclerosis or relapsing multiple sclerosis or RRMS or RMS or PPMS or SPMS | 87 425 |
| #3 | #1 or #2 | 87 425 |
| #4 | "interferon-beta"[MeSH Terms] | 8 451 |
| #5 | IFNB-1a or IFN-1a or interferon beta-1a or interferon-1a or Avonex or Rebif or Cinnovex | 2 174 |
| #6 | IFNB-1b or IFN-1b or interferon-beta-1b or IFN 1b or interferon-1b or Betaferon or Betaseron or Extavia | 2 466 |
| #7 | glatiramer acetate or glatiramer or Copaxone or "copolymer-1" or "cop-1" or "tv 5010" or tv5010 | 1 964 |
| #8 | natalizumab or Tysabri or an100226 or "an 100226" or Antegren | 2 078 |
| #9 | teriflunomide or Aubagio or a 771726 or "a77 1726" or "hmr 1726" or hmr1726 or 61980 or rs61980 or "su 0020" or su0020 | 504 |
| #10 | fingolimod or Gilenya or fty720 or "fty 720" | 2535 |
| #11 | mitoxantrone or Novantrone or a608019 or "a 608019" or mitozantrone | 5 869 |
| #12 | dimethyl fumarate or BG-12 or Panaclar or bg00012 or "bg 00012" or Dimethylfumarate or tecfidera or "fag 201" or fag201 | 981 |
| #13 | Daclizumab or Dacliximab or Zenapax or Zinbryta or Ro-24-7375 | 1061 |
| #14 | alemtuzumab or Campath or MabCampath or Lemtrada or LDP103 or LDP 103 | 2896 |
| #15 | Ocrelizumab or ocrevus or "r 1594" or r1594 or "pr 070769" or pr070769 | 164 |
| #16 | cladribine OR 2-Chlorodeoxyadenosine or Leustatin | 1941 |
| #17 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 o #13 or #14 or #15 or #16 | 27035 |
| #18 | ((("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR ("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR ((double blind)) OR ((triple blind)) OR ((placebo)) OR ((placebo-controlled)) OR ((blinding)) OR (((cross*over OR crossover) AND (trial OR study))) OR ((controlled clinical trial)) OR ((random* AND controlled AND study*)) OR ((random* AND controlled AND trial*)) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))) | 1 393 393 |
| #19 | #3 AND #17 AND #18 | 1521 |
| Data przeszukania: 02.10.2017 | | |

Tabela 36.
Wynki przeszukania w bazie Embase

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|----|---|---------|
| #1 | 'multiple sclerosis'/exp | 107 226 |
| #2 | 'multiple sclerosis' OR 'primary progressive multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing multiple sclerosis' OR rrms OR rms OR ppms OR spms | 136 417 |

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|--------------------------------------|---|-----------|
| #3 | #1 or #2 | 136 417 |
| #4 | 'interferon-beta'/exp | 21 269 |
| #5 | 'ifnb-1a' OR 'ifn-1a' OR 'interferon beta-1a' OR 'interferon 1a' OR avonex OR rebif OR cinnovex | 4 511 |
| #6 | 'ifnb-1b' OR 'ifn-1b' OR 'interferon-beta-1b' OR 'ifn 1b' OR 'interferon-1b' OR betaferon OR betaseron OR extavia | 3 103 |
| #7 | 'glatiramer acetate' OR glatiramer OR copaxone OR 'copolymer-1' OR 'cop-1' OR 'tv 5010' OR tv5010 | 7 370 |
| #8 | natalizumab OR tysabri OR an100226 OR 'an 100226' OR antegren | 8 182 |
| #9 | teriflunomide OR aubagio OR 'a 771726' OR 'a77 1726' OR 'hmr 1726' OR hmr1726 OR 61980 OR rs61980 OR 'su 0020' OR su0020 | 1 878 |
| #10 | cladribine OR '2 chlorodeoxyadenosine' OR leustatin | 5987 |
| #11 | fingolimod or Gilenya or fty720 or 'fty 720' | 7 132 |
| #12 | mitoxantrone OR novantrone OR a608019 OR 'a 608019' OR mitozantrone | 21 893 |
| #13 | 'dimethyl fumarate' OR 'bg 12' OR panaclar OR bg00012 OR 'bg 00012' OR dimethylfumarate OR tecfidera OR 'fag 201' OR fag201 | 1 913 |
| #14 | daclizumab OR dacliximab OR zenapax OR zinbryta OR 'ro-24-7375' | 5 908 |
| #15 | alemtuzumab OR campath OR mabcampath OR lemtrada OR ldp103 OR 'ldp 103' | 13 679 |
| #16 | ocrelizumab OR ocrevus OR 'r 1594' OR r1594 OR 'pr 070769' OR pr070769 | 902 |
| #17 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 | 80 066 |
| #18 | 'randomized controlled trial'/exp OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND blind) OR (double AND blind) OR (triple AND blind) OR placebo OR 'placebo controlled' OR blinding OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND stud*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) | 1 897 332 |
| #19 | 3 AND #17 AND #18 AND [embase]/lim | 5487 |
| Data przeszukania: 03.10.2017 | | |

Tabela 37.
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|----|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees | 2379 |
| #2 | multiple sclerosis or primary progressive multiple sclerosis or relapsing-remitting multiple sclerosis or relapsing multiple sclerosis or RRMS or RMS or PPMS or SPMS | 7654 |
| #3 | #1 or #2 | 7654 |
| #4 | MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees | 613 |
| #5 | IFNB-1a or IFN*1a or interferon beta-1a or interferon*1a or interferon*1a or Avonex or Rebif or Cinnovex | 902 |
| #6 | IFNB-1b or IFN*1b or interferon-beta-1b or IFN 1b or interferon*1b or interferon*1b or Betaferon or Betaseron or Extavia | 616 |
| #7 | glatiramer acetate or glatiramer or copaxone or copolymer-1 or cop-1 or tv 5010 or tv5010 | 583 |
| #8 | natalizumab or tysabri or an100226 or an 100226 or antegren | 369 |
| #9 | teriflunomide or aubagio or a 771726 or a77 1726 or hmr 1726 or hmr1726 or 61980 or rs61980 or su 0020 or su0020 | 188 |

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|--------------------------------------|--|-------|
| #10 | fingolimod or Gilenya or fty720 or fty 720 | 430 |
| #11 | mitoxantrone or novantrone or a608019 or a 608019 or mitozantrone | 1263 |
| #12 | dimethyl fumarate or bg 12 or panaclar or bg00012 or bg 00012 or dimetylfumarate or tecfidera or fag 201 or fag201 | 1606 |
| #13 | daclizumab or dacliximab or zenapax or zinbryta or ro-24-7375 | 473 |
| #14 | alemtuzumab or campath or mabcampath or lemtrada or ldp103 or ldp 103 | 516 |
| #15 | cladribine OR 2-Chlorodeoxyadenosine or Leustatin | 265 |
| #16 | ocrelizumab or ocrevus or r 1594 or r1594 or pr 070769 or pr070769 | 181 |
| #17 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 o #13 or #14 or #15 or #16 | 6350 |
| #18 | #3 and #17 | 2305 |
| Data przeszukania: 03.10.2017 | | |

Tabela 38.
Wyniki przeszukania w bazie Pubmed – przeszukanie dla OKR (badania ef. rzeczywistej oraz przeglądy systematyczne)

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|--------------------------------------|---|-------|
| #1 | "Multiple Sclerosis"[Mesh] | 51924 |
| #2 | multiple sclerosis or relapsing-remitting multiple sclerosis or relapsing multiple sclerosis or RRMS or RMS | 89050 |
| #3 | #1 or #2 | 89050 |
| #4 | Ocrelizumab or ocrevus or "r 1594" or r1594 or "pr 070769" or pr070769 | 186 |
| #5 | #3 and #4 | 109 |
| Data przeszukania: 06.03.2018 | | |

Tabela 39.
Wyniki przeszukania w bazie Embase – przeszukanie dla OKR (badania ef. rzeczywistej oraz przeglądy systematyczne)

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|--------------------------------------|--|---------|
| #1 | 'multiple sclerosis'/exp | 111 459 |
| #2 | 'multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing multiple sclerosis' OR rms OR rms | 140 864 |
| #3 | #1 or #2 | 140 864 |
| #4 | ocrelizumab OR ocrevus OR 'r 1594' OR r1594 OR 'pr 070769' OR pr070769 | 1009 |
| #5 | 3# and #4 [embase]/lim | 589 |
| Data przeszukania: 06.03.2018 | | |

Tabela 40.
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane – przeszukanie dla OKR (badania ef. rzeczywistej oraz przeglądy systematyczne)

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|----|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees | 2242 |

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|--------------------------------------|---|-------|
| #2 | multiple sclerosis or relapsing-remitting multiple sclerosis or relapsing multiple sclerosis or RRMS or RMS | 7933 |
| #3 | #1 or #2 | 7933 |
| #4 | ocrelizumab or ocrevus or r 1594 or r1594 or pr 070769 or pr070769 | 197 |
| #5 | #3 and #4 | 65 |
| Data przeszukania: 06.03.2018 | | |

Tabela 41.

Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

| Źródło informacji medycznej | Wyniki wyszukiwania |
|--|--|
| Strony raportujące wyniki badań klinicznych | |
| ClinicalTrials.gov | Ocrelizumab / Studies With Results: 3 Interferon beta / Studies With Results: 43 Glatiramer acetate / Studies With Results: 20 Fingolimod / Studies With Results: 25 Daclizumab / Studies With Results: 18 Natalizumab/ Studies With Results:21 Teriflunomide / Studies With Results:11 Mitoxantrone/ Studies With Results:24 Dimethyl fumarate/ Studies With Results:15 Alemtuzumab/ Studies With Results:66 Cladribine/ Studies With Results:5 |
| clinicaltrialsregister.eu | Ocrelizumab / Trials With Results: 11 Interferon beta / Trials With Results: 39 Glatiramer acetate / Trials With Results: 29 Fingolimod / Trials With Results: 17 Daclizumab / Trials With Results: 12 Natalizumab/ Trials With Results:18 Teriflunomide / Trials With Results:12 Mitoxantrone/ Trials With Results:13 Dimethyl fumarate/ Trials With Results:12 Alemtuzumab/ Trials With Results:17 Cladribine/ Trials With Results:8 |
| Roche | Strona odsyła do stron: ClinicalTrials.gov i EUdraCT. |
| Novartis | Fingolimod: 29 |
| FDA | Ocrelizumab: 40 Interferon beta: 201 Glatiramer acetate 220 Fingolimod 190 Daclizumab 114 Natalizumab:240 Teriflunomide:93 Mitoxantrone:465 Dimethyl fumarate:413 Alemtuzumab:164 Cladribine:116 |

| Źródło informacji medycznej | Wyniki wyszukiwania |
|--|--|
| EMA | Ocrelizumab: 3 Interferon beta: 10 Glatiramer acetate 0 Fingolimod 12 Daclizumab: 2 Natalizumab:11 Teriflunomide: 3 Mitoxantrone:2 Dimethyl fumarate:8 Alemtuzumab:4 Cladribine:4 |
| Towarzystwa naukowe/Konferencje | |
| European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) | Ocrelizumab: 0 Interferon beta: 0 Glatiramer acetate: 0 Fingolimod: 0 Daclizumab: 0 Natalizumab:0 Teriflunomide: 0 Mitoxantrone:0 Dimethyl fumarate:0 Alemtuzumab:0 Cladribine:0 |
| Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) | Ocrelizumab: 4 Interferon beta: 9 Glatiramer acetate: 2 Fingolimod: 8 Daclizumab: 1 Natalizumab:6 Teriflunomide: 4 Mitoxantrone:1 Dimethyl fumarate:10 Alemtuzumab:4 Cladribine:0 |
| European Academy of Neurology (EAN) | Ocrelizumab: 1 Interferon beta: 1 Glatiramer acetate: 1 Fingolimod: 0 Daclizumab: 1 Natalizumab:2 Teriflunomide: 0 Mitoxantrone:1 Dimethyl fumarate:0 Alemtuzumab:0 Cladribine:0 |
| National Multiple Sclerosis Society (NMSS) | Ocrelizumab: 113 Interferon beta: 91 Glatiramer acetate: 114 Fingolimod: 103 Daclizumab: 65 Natalizumab:84 Teriflunomide: 66 Mitoxantrone:66 Dimethyl fumarate:72 Alemtuzumab:76 Cladribine:15 |

| Źródło informacji medycznej | Wyniki wyszukiwania |
|---|--|
| American Academy of Neurology (AAN) | Ocrelizumab: 1 Interferon beta: 14 Glatiramer acetate: 6 Fingolimod: 2 Daclizumab: 0 Natalizumab: 7 Teriflunomide: 1 Mitoxantrone: 7 Dimethyl fumarate: 3 Alemtuzumab: 3 Cladribine: 0 |
| Opracowania wtórne | |
| Centre for Reviews and Dissemination (CRD) | Ocrelizumab./IN DARE: 0 |
| Data przeszukania: 19.10.2017 | |

A.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT na podstawie Cochrane Handbook

Tabela 42.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących ocenianej interwencji

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|-----------------|---------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--|--|-----------------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | | | | |
| | Ryzyko | N | N | N | N | N | W | N | N | |
| OPERA I | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na pochodzenie i wynik uzyskany w skali EDSS | Prawidłowe, IVRS | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT/mITT; nierównomiern a utrata z badania (OKR: 10,7%; IFNB: 17,3%) opis niejasny | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | N | N | N | N | N | W | N | N | |
| OPERA II | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na pochodzenie i wynik uzyskany w skali EDSS | Prawidłowe, IVRS | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT/mITT; nierównomiern a utrata z badania (OKR: 13,7%; IFNB: 23,4%) opis niejasny | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |

Tabela 43.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących komparatorów

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|----------------|---------------------|--|-----------------------------------|--|-----------------------------------|--|----------------------------------|--|--|-----------------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | | | | |
| | Ryzyko | N | NJ | W | N | W | N | NJ | N | N |
| BEYOND | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem programu SAS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania | Brak opisu metody | Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA | Obecne zaślepienie oceny wyników | Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA | Obecne zaślepienie oceny wyników | Bd dotyczących metody analizy wyników, utrata z badania (IFNB: 12,6%; GA: 16,5%) opis niejasny, brak opisu implementacji danych utraconych | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | N | N | W | N | W | N | NJ | N | N |
| CONFIRM | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania | Prawidłowe, IVRS | Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA | Obecne zaślepienie oceny wyników | Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza mITT; utrata z badania (DMF: 22%; GA: 19%) opis niejasny | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | N | N | W | N | W | N | NJ | N | N |
| INCOMIN | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, z użyciem programu komputerowego; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy i płeć | Prawidłowe | Badanie otwartej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie otwartej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT; nierównomierną utratą z badania (IFNB-1a-IM: 21%; IFNB-1b-SC: 11%) opis prawidłowy | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|---------------------|---------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---|--|-----------------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | | | | |
| | Ryzyko | N | NJ | W | N | W | N | W | N | N |
| REGARD | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania | Brak opisu metody | Badanie otwartej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie otwartej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT, PP; nierównomierna utrata z badania (IFNB: 22%; GA: 14%) opis niejasny | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | NJ | NJ | N | NJ | N | NJ | NJ | N | N |
| IFNB MS | Uzasadnienie | Randomizacja; brak opisu metody | Brak danych | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Brak danych | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Brak danych | Analiza ITT (do analizy niektórych punktów końcowych nie włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów); brak danych o utracie z badania | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | NJ | NJ | NJ | NJ | NJ | NJ | W | N | N |
| Stępień 2013 | Uzasadnienie | Randomizacja; brak opisu metody | Brak danych | Brak danych | Brak danych | Brak danych | Brak danych | Analiza PP (analizowano wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli badanie) | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | N | NJ | N | NJ | N | NJ | N | N | N |
| TEM SO | Uzasadnienie | Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania | Brak danych | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Brak danych | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Brak danych | Analiza mITT; utrata z badania (TERI: 27%; PLC: 29%); | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|---------------|---------------------|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|----------------------------------|--|--|-----------------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | | | | |
| | Ryzyko | N | N | N | N | N | opis prawidłowy NJ | N | N | |
| TOWER | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania i wyjściowy wynik w skali EDSS | Prawidłowe, IVRS | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza mITT; utrata z badania (TERI: 34%; PLC: 32%); opis niejasny | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | NJ | NJ | W | NJ | W | NJ | N | N | |
| TENERE | Uzasadnienie | Randomizacja (brak opisu metody) ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania i wyjściowy wynik w skali EDSS | Brak danych | Brak zaślepienia w grupie pacjentów otrzymujących IFNB. | Brak danych | Brak zaślepienia w grupie pacjentów otrzymujących IFNB. | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT, mITT; nierównomierną utratą z badania (TERI: 19,8%; IFNB: 29,7%); opis prawidłowy | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | N | N | N | N | N | N | N | N | |
| DECIDE | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania oraz na historię wcześniejszego leczenia IFN-β | Prawidłowe, IVRS | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT; utrata z badania (DAC: 21%; IFNB: 25%); opis prawidłowy | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|--------------------|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|---|------------------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | | | | |
| | Ryzyko | N | NJ | N | N | N | N | NJ | N | N |
| FREEDOMS I | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, z użyciem zwalidowanego systemu; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy | Brak opisu metody | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT; nierównomierna utrata z badania (FIN: 13%; PLC: 21%), opis prawidłowy | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | N | NJ | N | N | N | N | N | N | N |
| FREEDOMS II | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, z użyciem zautomatyzowanego systemu; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy | Brak opisu metody | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT; utrata z badania (FIN: 25%; PLC: 30%) opis prawidłowy | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | NJ | NJ | W | N | W | N | W | N | N |
| GOLDEN | Uzasadnienie | Brak opisu metody randomizacji. | Brak informacji pozwalających na ocenę | Brak zaślepienia personelu i pacjentów | Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów | 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. |

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|--------------------|---------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--|--|-----------------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | | | | |
| | Ryzyko | N | N | N | N | N | NJ | N | N | |
| SELECT | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS | Prawidłowe, IVRS | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Brak opisu metody implementacji utraconych danych | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | N | NJ | W | N | W | N | NJ | N | |
| BRAVO | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy | Brak danych | Brak zaślepienia w ramieniu IFNb | Obecne zaślepienie oceny wyników | Brak zaślepienia w ramieniu IFNb | Obecne zaślepienie oceny wyników | ITT/mITT, Utrata opisana prawidłowo (IFNB 15% vs PLC 20%), brak opisu metody implementacji utraconych danych | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | N | W | W | N | W | N | N | N | |
| EVIDENCE | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy | Brak | Brak | Obecne zaślepienie oceny wyników | Brak | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT; utrata z badania (IFNB-1a-SC: 7%; IFNB-1a-IM: 6%) opis prawidłowy | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | N | N | N | N | N | N | N | N | |
| TRANSFORM S | Uzasadnienie | Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania | Prawidłowe, IVRS | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza mITT; utrata z badania (FIN: 8%; IFNB: 12%); opis prawidłowy | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|----------------|---------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|----------------------------------|--|--|-----------------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | | | | |
| MSCRG | Ryzyko | N | NJ | N | N | N | N | NJ | N | N |
| | Uzasadnienie | Randomizacja za pomocą metody rzutu monetą | Brak danych | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników uzyskanych w skali EDSS | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT; utrata z badania; brak opisu | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| Copolymer 1 MS | Ryzyko | NJ | NJ | N | NJ | N | NJ | NJ | N | N |
| | Uzasadnienie | Randomizacja centralna; brak opisu metody | Brak danych | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Brak danych | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Brak danych | Analiza ITT; utrata z badania; opis niejasny | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| CombiRX | Ryzyko | N | NJ | N | N | N | N | W | N | N |
| | Uzasadnienie | Randomizacja przy użyciu tabel 2x2 przy użyciu skomputeryzowanego systemu | Brak danych | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT/mlITT; nierównomierną utratą z badania (GA: 14%, IFNB: 22%) | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| Calabrese 2012 | Ryzyko | N | NJ | W | N | W | N | W | NJ | N |
| | Uzasadnienie | Randomizacja za pomocą programu komputerowego | Brak danych | Brak zaślepienia | Obecne zaślepienie oceny wyników | Brak zaślepienia | Obecne zaślepienie oceny wyników | Brak danych nt. analizy wyników; utrata podana łącznie dla wszystkich ramion | Nie wszystkie punkty końcowe były predefiniowane | Nie stwierdzono |
| PRISMS | Ryzyko | N | NJ | N | N | N | N | N | N | N |
| | Uzasadnienie | Randomizacja centralna z użyciem programu komputerowego; stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy | Brak opisu metody | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza ITT; utrata z badania (IFNB: 10,3%; PLC: 9,1%) | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Skuteczność | | Bezpieczeństwo | | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|-------------------|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---|--|-----------------|
| | | | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | Zaślepienie pacjentów i personelu | Zaślepienie oceny wyników | | | | |
| | Ryzyko | N | N | N | N | N | NJ | N | N | |
| DEFINE | Uzasadnienie | Randomizacja centralna przeprowadzona metodą IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka. | Przydział prowadzony za pomocą IVRS | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza mITT, wysoka, jednak prawidłowo opisana utrata z badania. Brak opisu metody implementacji danych utraconych | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |
| | Ryzyko | NJ | NJ | N | N | N | NJ | N | N | |
| Boiko 2018 | Uzasadnienie | Brak opisu metody randomizacji. | Brak danych | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Badanie podwójnie zaślepionej próby | Obecne zaślepienie oceny wyników | Analiza mITT, wysoka, jednak prawidłowo opisana utrata z badania. Brak opisu metody implementacji danych utraconych | Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane | Nie stwierdzono |

W – wysokie; **N** – niskie; **NJ** – niejasne, brak możliwości oceny

APPENDIX B.

B.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

| OPERA I [10] | | |
|--|--|------------|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRSM uprzednio nieleczonych i leczonych DMT. | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| 1. Wiek 18–55 lat 2. MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald z 2010 r. 3. Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt 4. ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed skringiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skringiem 5. Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z MS 6. Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania. | 1. Diagnoza PPMS 2. Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumab, anty-CD4, kladrybina, mitoksantron, daklizumab, DMF, teryflunomid, lakwinimod oraz radioterapia całego ciała lub transplantacja szpiku kostnego. 3. RRMS trwające > 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringiem wyniku w skali EDSS ≤ 2 pkt. | |
| Oceniane punkty końcowe | | |
| I-rzędowy PK: ARR Pozostałe PK: CDP12, CDP24 (definiowane jako wzrost pkt w skali EDSS o co najmniej 1 pkt lub o 0,5 pkt jeśli wynik <i>baseline</i> wynosił $> 5,5$ pkt, utrzymujący się przez min. 12 tygodni), CDI12 (definiowane jako redukcja w pkt w skali EDSS o co najmniej 1 pkt lub o 0,5 pkt jeśli wynik <i>baseline</i> wynosił $> 5,5$ pkt, utrzymująca się przez min. 12 tygodni u pacjentów z wynikiem <i>baseline</i> ≥ 2 pkt w skali EDSS), całkowita liczba zmian Gd+, całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych, zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-36, procentowa zamiana objętości mózgu, odsetek pacjentów z brakiem dowodów dotyczących aktywności choroby i wynikiem <i>baseline</i> ≥ 2 pkt w skali EDSS (definiowany jako brak rzutu, progresji niesprawności utrwalonej przez 12. lub 24. tygodni, brak nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych i brak nowych zmian Gd+), bezpieczeństwo | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | OKR | IFNB-1a-SC |
| Liczba pacjentów | 410 | 411 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 34 | 34 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 37,1 (9,3) | 36,9 (9,3) |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD) | 6,7 (6,4) | 6,3 (6,0) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,3 (0,7) | 1,3 (0,6) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | Ogółem | 26 |
| | Interferon | 20 |
| | Octan glatirameru | 9 |
| | Natalizumab | 0 |
| | Fingolimod | <1 |
| | Fumaran dimetylu | <1 |
| | Inne | 1 |
| | 1 | 1 |

| OPERA I [10] | | |
|--|--|---|
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,9 (1,2) | 2,8 (1,3) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 58 | 62 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD) | 51,0 (39,0) | 51,1 (39,9) |
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD) | 10,8 (13,9) | 9,7 (11,3) |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD) | 1500,9 (84,1) | 1499,2 (87,7) |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: OKR vs INF-β 1a przez 96 tygodni | |
| Interwencje | OKR: infuzja dożylna w dawce 600mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300mg, podana 1. i 15. dnia) IFNB-1a-SC: podawany podskórnie w dawce 44 μg 3 x w tygodniu | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | OI 96 tyg. / FU min. 48 tyg. ^a | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA | |
| Randomizacja | TAK, metoda komputerowa, schemat 1:1, ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia (USA / reszta świata) oraz wyn ku <i>baseline</i> w skali EDSS (< 4 pkt / ≥ 4 pkt) | |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe (IVRS) | |
| Kierunek badania | Prospektywny | |
| Zaślepienie | TAK, podwójnie zaślepienie z podwójnym maskowaniem | |
| Utrata z badania (%) | 44/410 (10,7%), opis niejasny: 1 – decyzja lekarza ^b , 1 – naruszenie protokołu badania ^p , 13 – AE, 8 – brak skuteczności terapii, 8 – inne, 3 – ciąża, 1 – naruszenie protokołu, 1 – utrata z okresu obserwacji | 79/411 (17,3%), opis niejasny: 2 – wycofanie zgody na udział w badaniu ^p , 25 – AE, 12 – brak skuteczności terapii, 11 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 11 – inne, 5 – niestosowanie się do zaleceń, 2 – ciąża, 1 – zgon, 1 – naruszenie protokołu badania, 1 – utrata z okresu obserwacji |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Dane były imputowane w przypadku przerwania leczenia wcześniej niż w 96 tygodniu, u pacjentów u których nie wystąpił rzut choroby w okresie 30 dni przez przerwaniem leczenia | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Do analizy bezpieczeństwa włączano dane raportowane podczas OI oraz min. do 48 tyg. po zakończonej terapii. Korzystano ze słownika MedDRA. | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | <i>Superiority</i> | |
| Metoda analizy wyników | ITT (lub mITT w przypadku oceny NEDA – z analizy wykluczano pacjentów, których utracono z badania z powodów innych niż brak skuteczności terapii lub zgon i u których stwierdzono brak dowodów dotyczących aktywności choroby w momencie przerwania leczenia) | |
| Lokalizacja badania | Wielośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Chile, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Łotwa, Litwa, Meksyk, Holandia, Peru, Polska, Portugalia, Rosja, Serbia, Słowacja, Afryka Pd, Hiszpania, Szwajcaria, Tunezja, Ukraina, Anglia, USA) | |
| Sponsor badania | F. Hoffmann – La Roche | |

- c) Okres obserwacji dotyczy monitorowania bezpieczeństwa;
d) Pacjenci utraceni z badania przed podaniem interwencji

OPERA II [10]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych i leczonych DMT oraz z rzutami RRMS.

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–55 lat 2. MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 r. 3. Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt 4. ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed skringiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skringiem 5. Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z MS 6. Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnoza PPMS 2. Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumab, anty-CD4, kladrybina, mitoksantron, daklizumab, DMF, teryflunomid, lakwinimod oraz radioterapia całego ciała lub transplantacja szpiku kostnego. 3. RRMS trwające > 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringiem wyniku w skali EDSS ≤ 2 pkt. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR

Pozostałe PK: CDP12, CDP24 (definiowane jako wzrost pkt w skali EDSS o co najmniej 1 pkt lub o 0,5 pkt jeśli wynik *baseline* wynosił $> 5,5$ pkt, utrzymujący się przez min. 12 tygodni), CDI12 (definiowane jako redukcja w pkt w skali EDSS o co najmniej 1 pkt lub o 0,5 pkt jeśli wynik *baseline* wynosił $> 5,5$ pkt, utrzymująca się przez min. 12 tygodni u pacjentów z wynikiem *baseline* ≥ 2 pkt w skali EDSS), całkowita liczba zmian Gd+, całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych, zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-36, procentowa zamiana objętości mózgu, odsetek pacjentów z brakiem dowodów dotyczących aktywności choroby i wynikiem *baseline* ≥ 2 pkt w skali EDSS (definiowany jako brak rzutu, progresji niesprawności utrwalonej przez 12. lub 24. tygodni, brak nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych i brak nowych zmian Gd+), bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

| Cecha populacji | OKR | IFNB-1a-SC | |
|--|--------------------------|-------------|------|
| Liczba pacjentów | 417 | 418 | |
| Odsetek mężczyzn [%] | 35 | 33 | |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 37,2 (9,1) | 37,4 (9,0) | |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD) | 6,7 (6,1) | 6,7 (6,1) | |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,3 (0,7) | 1,3 (0,7) | |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | Ogółem | 27 | 25 |
| | Interferon | 19 | 18 |
| | Octan glatirameru | 10 | 11 |
| | Natalizumab | <1 | 0 |
| | Fingolimod | 1 | 0 |
| | Fumaran dimetylu | 0 | 0 |
| | Inne | <1 | <1 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,8 (1,3) | 2,8 (1,4) | |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 61 | 59 | |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | bd | bd | |
| Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD) | 49,3 (38,6) | 51,0 (35,7) | |

| OPERA II [10] | |
|---|--|
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm³, średnia (SD) | 10,7 (14,3) 10,6 (12,3) |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm³, średnia (SD) | 1503,9 (92,6) 1501,1 (91,0) |
| Interwencja | |
| Schemat badania | Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: OKR vs INF-β 1a przez 96 tygodni |
| Interwencje | <u>OKR</u> : infuzja dożylna w dawce 600mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300 mg podana 1. i 15. dnia) <u>IFNB-1a-SC</u> : podawany podskórnie w dawce 44μg 3 x w tygodniu |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | OI 96 tyg. / FU min. 48 tyg. ^a |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
| Randomizacja | TAK, metoda komputerowa, schemat 1:1, ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia (USA / reszta świata) oraz wyniku <i>baseline</i> w skali EDSS (< 4 pkt / ≥ 4 pkt) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe (IVRS) |
| Kierunek badania | Prospektywny |
| Zaślepienie | TAK, podwójnie zaślepienie z podwójnym maskowaniem |
| Utrata z badania (%) | 57/417 (13,7%), opis niejasny: 16 – AE, 12 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 10 – inne. 6 – brak skuteczności terapii, 6 – utrata z OB., 4 – niestosowanie się do zaleceń, 1 – naruszenie protokołu badania, 1 – zgon, 1 – decyzja lekarza 98/418 (23,4%), opis niejasny: w tym: 1 – ciąża ^b , 25 – AE, 25 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 16 – inne, 15 – brak skuteczności terapii, 10 – utrata z OB., 2 – ciąża, 3 – niestosowanie się do zaleceń, 1 – zgon, 1 – naruszenie protokołu |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Dane były imputowane w przypadku przerwania leczenia wcześniej niż w 96 tygodniu, u pacjentów u których nie wystąpił rzut choroby w okresie 30 dni przez przerwaniem leczenia |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Do analizy bezpieczeństwa włączano dane raportowane podczas OI oraz min. do 48 tyg. po zakończonej terapii. Korzystano ze słownika MedDRA. |
| Testowana hipoteza wyjściowa | <i>Superiority</i> |
| Metoda analizy wyników | ITT (lub mITT w przypadku oceny NEDA – z analizy wykluczano pacjentów, których utracono z badania z powodów innych niż brak skuteczności terapii lub zgon i u których stwierdzono brak dowodów dotyczących aktywności choroby w momencie przerwania leczenia) |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Argentyna, Białoruś, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chorwacja, Czechy, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Meksyk, Norwegia, Polska, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Ukraina, Anglia, USA) |
| Sponsor badania | F. Hoffmann – La Roche |

a) Okres obserwacji dotyczy monitorowania bezpieczeństwa;

b) Pacjenci utraceni z badania przed podaniem interwencjiSzczegółowe wyniki analizy klinicznej – porównania bezpośrednie

FREEDOMS I [25]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii fingolimodem u pacjentów z RRMS

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|
| 1. Wiek 18-55 lat; 2. RRMS stwierdzone w oparciu o wytyczne McDonald'a; 3. ≥ 1 rzut w okresie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w okresie ostatnich 2 lat; 4. 0–5,5 pkt w skali EDSS | 1. Obecność rzutu lub terapia kortykosteroidami w okresie 30 dni przed randomizacją; 2. Aktywne infekcje; 3. Obrzęk płamki żółtej; 4. Cukrzyca; 5. Immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie 6. Istotne klinicznie choroby ogólnoustrojowe; 7. Terapia INFB lub GA zakończona później niż 3 miesiące przed randomizacją. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR

Pozostałe PK: czas do potwierdzonej progresji niesprawności, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, czas do progresji niesprawności (utrwalonej przez 24. tygodni), zmiany w EDSS i MSFC, liczba zmian Gd+, liczba nowych lub powiększonych zmian T2 potwierdzona MRI, odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły nowe i nie powiększyły się wcześniejsze zmiany T2, objętość zmian T2 i zmian T1, zmiany objętości, bezpieczeństwo i tolerancja terapii, testy okulistyczne, badanie funkcjonowania płuc

Charakterystyka populacji^a

| Cecha populacji | FIN 0,5 mg | PLC |
|--|-------------|-------------|
| Liczba pacjentów | 425 | 418 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 30,4 | 28,7 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 36,6 (8,8) | 37,2 (8,6) |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS (SD) | 8,0 (6,6) | 8,1 (6,4) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,5 (0,8) | 1,4 (0,7) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 43 | 40 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,3 (1,3) | 2,5 (1,3) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 62,0 | 63,0 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | 1,6 (5,6) | 1,3 (2,9) |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD) | 1,90 (2,85) | 1,96 (3,13) |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD) | 1521 (83) | 1512 (85) |

Interwencja

| | |
|--|--|
| Schemat badania | FIN 1,25 mg vs FIN 0,5 mg vs PLC |
| Interwencje | <ul style="list-style-type: none"> • FIN doustnie w dawce 1,25 mg QD • FIN doustnie w dawce 0,5 mg QD • PLC: doustnie, QD |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 24 mies. OI |

| FREEDOMS I [25] | |
|---|---|
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
| Randomizacja | TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem zwalidowanego systemu; wygenerowanie kodu metodą blokową, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy |
| Ukrycie kodu alokacji | Tak, brak opisu |
| Kierunek badania | Prospektywny |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) |
| Utrata z badania (%) | <p>FIN 0,5 mg: 56/425 (13%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody (n=17), AE (n=13), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=9), brak skuteczności leczenia (n=6), niestosowanie się do zaleceń (n=5), utrata z okresu obserwacji (n=5), nieprawidłowe wyniki testów (n=1)</p> <p>PLC: 86/418 (21%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody (n=28), AE (n=18), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=1), brak skuteczności leczenia (n=25), niestosowanie się do zaleceń (n=4), utrata z okresu obserwacji (n=7), nieprawidłowe wyniki testów (n=1), zgon (n=2)</p> |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Brakujące dane nie były imputowane |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Bd |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Equivalence |
| Metoda analizy wyników | ITT |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe |
| Sponsor badania | Novartis Pharma |

c) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

| FREEDOMS II [26] | |
|---|--|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności bezpieczeństwa terapii FIN u pacjentów z RRMS | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18-55 lat; 2. Rzutowo-remisyjna postać MS stwierdzona w oparciu o kryteria McDonald'a z 2005 roku; 3. ≥ 1 rzut w okresie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w okresie ostatnich 2 lat; 4. 0-5,5 pkt w skali EDSS; | <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność rzutu lub terapia steroidami w okresie 30 dni przed randomizacją; 2. Aktywne infekcje; 3. Obrzęk płamki żółtej; 4. Cukrzyca; 5. Przebyte nowotwory (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry) 6. Terapia INFB lub GA zakończona później niż 3 miesiące przed randomizacją; 7. Terapia NAT zakończona później niż 6 miesięcy przed randomizacją; 8. Istotne klinicznie choroby ogólnoustrojowe; 9. Immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie; 10. Specyficzne choroby serca, płuc i wątroby. |
| Oceniane punkty końcowe | |

FREEDOMS II [26]**I-rzędowy PK: ARR**

Pozostałe PK: procentowa zmiana objętości mózgu, czas do progresji niesprawności, tolerancja i bezpieczeństwo, czas do pierwszego rzutu, odsetek pacjentów bez rzutu, czas do progresji niesprawności utrwalonej 24. tygodni i zmierzony za pomocą skali EDSS, zmiana oceny w skali MSFC, liczba i objętość zmian Gd+ T1, liczba nowych lub powiększonych w ostatnim czasie zmian T2, odsetek pacjentów bez zmian Gd+ T1, odsetek pacjentów niemających nowych lub powiększonych w ostatnim czasie zmian T2, odsetek pacjentów bez nowych zmian zapalnych (brak zmian Gd+ T1 oraz nowych lub powiększonych w ostatnim czasie zmian T2), procentowa zmiana objętości zmian Gd+ T1 oraz nowych lub powiększonych w ostatnim czasie zmian T2, ocena jakości życia w skali EQ-5D, ocena stopnia zmęczenia w skali mFIS,

| Charakterystyka populacji ^a | | |
|--|---|------------|
| Cecha populacji | FIN 0,5 mg | PLC |
| Liczba pacjentów | 358 | 355 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 23 | 19 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 40,6 (8,4) | 40,1 (8,4) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] | 10,4 (8,0) | 10,6 (7,9) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy | 1,4 (0,9) | 1,5 (0,9) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 74 | 73 |
| Wcześniejsze leczenie [%] | INFB ogółem | 61 |
| | INFB-1a i.m | 36 |
| | INFB-1a s.c | 25 |
| | INFB-1b s.c | 20 |
| | GA | 36 |
| | NAT | 5 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,4 (1,3) | 2,4 (1,3) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 61 | 64 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | 1,3 (3,4) | 1,2 (3,2) |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD) | 5,5 (8,0) | 5,6 (7,8) |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD) | 1522 (82) | 1526 (85) |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | FIN 1,25 mg vs FIN 0,5 mg vs PLC przez 24 miesiące* | |
| Interwencje | Ramię I: FIN 1,25 mg podawany doustnie QD Ramię II: FIN 0,5 mg podawany doustnie QD Ramię III: PLC podawane doustnie QD | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 24 mies. OI | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA | |

| FREEDOMS II [26] | |
|--|---|
| Randomizacja | Randomizacja w schemacie 1:1:1, kod randomizacji wygenerowany przez zautomatyzowany system; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy |
| Ukrycie kodu alokacji | prawidłowe |
| Kierunek badania | prospektywny |
| Zaślepienie | TAK (podwójne). |
| Utrata z badania (%) | TAK; opis prawidłowy <u>FIN 0,5 mg</u> : 86/358 (25%), przyczyny: wycofanie zgody (n=34), utrata z okresu obserwacji (n=13), AE (n=22), problemy administracyjne (n=3), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=14), niestosowanie się do zaleceń (n=2),, nieprawidłowe wyniki testów (n=2), brak skuteczności leczenia (n=6), <u>PLC</u> : 100/335 (30%), przyczyny: wycofanie zgody (n=35), utrata z okresu obserwacji (n=21), brak skuteczności leczenia (n=17), AE (n=16), problemy administracyjne (n=5), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=2), niestosowanie się do zaleceń (n=2), nieprawidłowe wyn ki testów (n=1), brak dalszej potrzeby przyjmowania leków (n=1), |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Dane implementowano dla pierwszorzędowych punktów końcowych (brak opisu metodyki) |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd |
| Testowana hipoteza wyjściowa | • Analiza przewagi (<i>superiority</i>). (wykazanie 50% redukcji w ARR dla FIN względem grupy PLC) |
| Metoda analizy wyników | ITT |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe |
| Sponsor badania | Novartis Pharma |

d) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

| TRANSFORMS [27] | | |
|---|---|-------------------|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa terapii FIN oraz INFb-1a-IM u pacjentów z RRMS | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18-55 lat; 2. RRMS zdiagnozowana w oparciu o kryteria McDonald'a; 3. Rzutowo-remisyjna postać MS; 4. ≥ 1 rzut w okresie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w okresie ostatnich 2 lat; 5. 0–5,5 pkt w skali EDSS. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność rzutu lub terapia kortykosteroidami w okresie 30 dni przed randomizacją; 2. Aktywne infekcje; 3. Obrzęk płamki żółtej; 4. Immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie 5. Współistnienie istotnych klinicznie chorób ogólnoustrojowych. | |
| Oceniane punkty końcowe | | |
| I-rzędowy PK: ARR | | |
| Pozostałe PK: liczba nowych lub powiększonych zmian w sekwencji T2 w okresie 12 miesięcy, czas do progresji niesprawności | | |
| Charakterystyka populacji^a | | |
| Cecha populacji | FIN 0,5 mg | INFb-1a-IM |
| Liczba pacjentów | 431 | 435 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 35 | 32 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 36,7 (8,8) | 36,0 (8,3) |

| TRANSFORMS [27] | | | |
|---|--|---------------|----|
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD) | 7,5 (6,2) | 7,4 (6,3) | |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,5 (1,2) | 1,5 (0,8) | |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 55 | 56 | |
| Wcześniejsza terapia [%] | INFb | 51 | 48 |
| | GA | 13 | 15 |
| | NAT | 1 | <1 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,2 (1,3) | 2,2 (1,3) | |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 67 | 63 | |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | 1,0 (2,8) | 1,1 (2,8) | |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd | |
| Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³], średnia (SD) | 5,2 (6,6) | 4,9 (5,7) | |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD) | 1524,1 (83,9) | 1526,7 (77,9) | |
| Interwencja | | | |
| Schemat badania | FIN 1,25 mg vs FIN 0,5 mg vs INFb-1a-IM przez 12 miesięcy | | |
| Interwencje | Ramię I: FIN 0,5 mg podawany doustnie QD Ramię II: FIN 1,25 mg podawany doustnie QD Ramię II: INFb-1a-IM 30 µg podawany domięśniowo QW | | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 12 mies. OI | | |
| Metodyka | | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA | | |
| Randomizacja | TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem systemu IVR, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy | | |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe | | |
| Kierunek badania | prospektywny | | |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) | | |
| Utrata z badania (%) | TAK; opis prawidłowy FIN 0,5 mg: 31/398 (8%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=9), wycofanie zgody (n=9), brak skuteczności leczenia (n=3), niemieszczące się w normie wyniki badań laboratoryjnych (n=6), niemieszczące się w normie wyniki testów (n=3), utrata z okresu obserwacji (n=1) INFb-1a-IM: 45/386 (12%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=9), wycofanie zgody (n=16), problemy administracyjne (n=3), brak skuteczności leczenia (n=7), niemieszczące się w normie wyniki badań laboratoryjnych (n=1), niemieszczące się w normie wyn ki testów (n=3), utrata z okresu obserwacji (n=4), niestosowanie się do zaleceń (n=2) | | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Brakujące dane nie były imputowane | | |

| TRANSFORMS [27] | |
|--|--|
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano podczas skringingu, w czasie rozpoczęcia badania oraz 1, 2, 3, 6, 9 i 12 miesiąca. |
| Testowana hipoteza wyjściowa | <i>Equivalence</i> |
| Metoda analizy wyników | mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku) |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Egipt, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Korea, Portugalia, Hiszpania, Szwajcaria, UK, USA) |
| Sponsor badania | Novartis Pharma |

e) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

SELECT [30]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia u pacjentów z RRMS stosujących terapię DAC HYP.

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18-55 lat; 2. Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2005); 3. ≤ 5 pkt w skali EDSS; 4. ≥ 1 rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub ≥ 1 nowa zmiana Gd+ w obrazie MRI mózgu wykonanym w przeciągu 6 tygodni przed randomizacją | <ol style="list-style-type: none"> 1. Inne formy stwardnienia rozsianego: PPMS, SPMS, postać rzutowo-postępująca 2. Przebyte nowotwory; 3. Poważna alergia, reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwość na leki; 4. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; 5. Zarażenie wirusem HIV lub inne schorzenia związane z niedoborem odporności; 6. Nadużywanie alkoholu lub zażywanie narkotyków w ciągu 2 lat przed randomizacją; 7. Rzut MS mający miejsce w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub brak stabilizacji po poprzednim rzucie; 8. Aktywne zarażenie wirusem HBV lub HCV; 9. Zarażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca lub inną poważną infekcją wirusową w ciągu 6 tygodni przed skringiem; 10. Ekspozycja na wirusa ospy wietrznej i półpaśca w ciągu 21 dni przed skringiem; 11. Nieprawidłowe wyniki badania krwi podczas skringingu. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR w 52 tygodniu

Pozostałe PK: CDP, łączna liczba nowych zmian Gd+ widocznych w obrazie MRI, liczba nowych lub powiększonych zmian T2 w 52 tygodniu, odsetek pacjentów, którzy doświadczyli rzutu, jakość życia (mierzona za pomocą skal MSIS-29, HRQOL, EuroQoL, VAS i EQ-5D), liczba zmian Gd+, objętość wszystkich i nowopowstałych lub powiększonych zmian T2

| Charakterystyka populacji ^b | | |
|--|------------|------------|
| Cecha populacji | DAC 150 mg | PLC |
| Liczba pacjentów | 208 | 204 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 33 | 37 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 35,3 (8,9) | 36,6 (9,0) |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS (SD) | bd | bd |
| Średnia liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy (SD) | 1,4 (0,7) | 1,3 (0,6) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 25 | 24 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,8 (1,2) | 2,7 (1,2) |

| SELECT [30] | | |
|--|---|-----------|
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 49 | 56 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | 2,1 (3,5) | 2,0 (4,5) |
| Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD) | 45 (35) | 40 (32) |
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ | bd | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ | bd | bd |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | DAC 300 mg vs DAC 150 mg vs PLC przez 52 tygodnie | |
| Interwencje | Ramię I: DAC 150mg podawany podskórnie Q4W Ramię II: DAC 300 mg podawany podskórnie Q4W Ramię III: PLC podawane podskórnie Q4W | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 52 tyg. OI / 20 tyg. FU | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA | |
| Randomizacja | Randomizacja centralna w schemacie 1:1:1, przy użyciu systemu IVRS, metoda generowania kodu randomizacji nie została podana | |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe (system IVRS) | |
| Kierunek badania | prospektywny | |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) | |
| Utrata z badania (%) | TAK; opis prawidłowy Ramię II (DAC 150 mg): 26/208 (13%), przyczyny: błędy w dawkowaniu (n=7), AE (n=6), wycofanie zgody (n=9), utrata z okresu obserwacji (n=1), inne (n=3) Ramię III (PLC): 36/204 (18%), przyczyny: błędy w dawkowaniu (n=8), AE (n=2), decyzja badacza (n=1), wycofanie zgody (n=11), nie stosowanie się do zaleceń (n=2), inne (n=2) | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | bd | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | • Analiza przewagi (<i>superiority</i>). (wykazanie 50% redukcji w ARR dla DAC względem grupy PLC) | |
| Metoda analizy wyników | Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów ^a Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (miTT) | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe | |
| Sponsor badania | Biogen Idec. | |

a) poza 21 pacjentami, u których stwierdzono systematyczne pomijanie dawki

b) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

DECIDE [29]

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAC HYP i IFNB-1a-IM u pacjentów z RRMS.

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–55 lat; 2. Potwierdzone zachorowanie na RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2005 r.; 3. Zmiany widoczne w badaniu MRI wskazujące na zachorowanie na MS, 4. 0–5,0 pkt w skali EDSS; 5. Spełnienie jednego z warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ≥ 2 rzutów w ciągu ostatnich 3 lat w tym ≥ 1 rzutu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją; b) ≥ 1 rzut i ≥ 1 zmiana chorobowa potwierdzona MRI niezwiązana z rzutem w ostatnich 2 latach, przy czym jedno z tych zdarzeń miało miejsce w okresie 12 miesięcy przed randomizacją; 6. Stosowanie antykoncepcji przez kobiety w wieku reprodukcyjnym w okresie badania i 4 miesięcy po jego zakończeniu. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Inne formy stwardnienia rozsianego: PPMS, SPMS, postać rzutowo-postępująca 2. Nietolerancja, przeciwwskazania lub wcześniejsze niestosowanie się do zaleceń dotyczące domięśniowego stosowania interferonu-β -1a 3. Przebyte nowotwory (za wyjątkiem pacjentów z wyciętym lub leczonym rakiem podstawonokórkowym lub < 3 nowotwory płaskonabłonkowe) 4. Przebyte poważne alergie, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość na substancje czynne lub pomocnicze stosowane w badaniu; 5. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w wywiadzie, które według badacza stanowią przeciwwskazanie do podawania interwencji 6. Rzut choroby w okresie 50 dni przed randomizacją, lub brak stabilnego stanu pacjenta po ostatnim rzucie; 7. Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie DAC lub innym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD25; 8. Zakażenie wymagające hospitalizacji lub dożylnego podawania antybiotyków w ciągu 8 tygodni przed randomizacją; 9. Przebyta którakolwiek terapia: <ol style="list-style-type: none"> a) Naświetlanie gruczołów limfatycznych; b) stosowanie kładrybiny; c) szczepienie limfocytami T lub receptorami limfocytów T; d) przyjmowanie przeciwciał monoklonalnych z wyjątkiem NAT; e) wcześniejsze leczenie mitoksantronem, cyklofosfamidem, FINGO lub NAT w okresie roku przed randomizacją; f) stosowanie którejs z interwencji w okresie 6 miesięcy przed randomizacją: cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, IVIG, plazmaferezy lub cytaferazy,; g) stosowanie którejs z interwencji w okresie 30 dni przed randomizacją: GA, kortykosteroidy IV, doustne kortykosteroidy, |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR

Pozostałe PK: liczba nowych lub powiększonych zmian w ciągu 96 tygodni, CDP12, odsetek pacjentów bez rzutu, odsetek pacjentów z istotnym klinicznie pogorszeniem na skali MSIS-29, ARR w zależności od okresu czasu, ARR dla zaawansowanych i poważnych rzutów, potwierdzony postęp niesprawności w 24 tyg., zmiany na skali EDSS, zmniejszenie się stopnia niesprawności w skali EDSS, ocena MSFC, funkcjonowanie układu wzrokowego, zmiany w zakresie funkcji poznawczych ocenione testem SDMT, liczba i objętość zmian T1, całkowita liczba zmian Gd+

Charakterystyka populacji

| Cecha populacji | DAC HYP | IFNB-1a-IM |
|---|-------------|-------------|
| Liczba pacjentów | 919 | 922 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 32 | 32 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 36,4 (9,4) | 36,2 (9,3) |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD) | 7,0 (6,3) | 6,9 (6,3) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,5 (0,7) | 1,6 (0,8) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 41 | 41 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,5 (1,2) | 2,5 (1,3) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 56 | 54 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | 2,0 (5,9) | 2,3 (5,9) |
| Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD) | 49,2 (35,5) | 51,8 (37,4) |

| DECIDE [29] | |
|--|---|
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ | bd |
| Interwencja | |
| Schemat badania | • DAC HYP vs IFNB-1a-IM, czas trwania terapii: 96–144 tygodni |
| Interwencje | • Ramię I: DAC HYP w dawce 150 mg podawany podskórnie Q4W • Ramię II: interferon beta-1a w dawce 30 µg podawany domięśniowo Q1W |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 96–144 tyg. OI |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
| Randomizacja | TAK, randomizacja blokowa, przeprowadzona centralnie w schemacie 1:1 z użyciem systemu IVRS, stratyfikacja ze względu na miejsce badania oraz na historię wcześniejszego leczenia IFNB-1a-IM |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Kierunek badania | prospektywny |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) |
| Utrata z badania (%) | TAK; opis prawidłowy: <u>Ramię I (DAC HYP):</u> 195/919 (21%), przyczyny: AE (n=56), brak skuteczności leczenia (n=23), utrata z okresu obserwacji (n=9), wycofanie zgody (n=80), decyzja badaczy (n=60), ciąża (n=7), niestosowanie się do zaleceń (n=8), zamknięcie ośrodka (n=5), inne (n=1) <u>Ramię II (IFNB-1a-IM):</u> 228/922 (25%), przyczyny: AE (n=47), brak skuteczności (n=46), utrata z okresu obserwacji (n=12), wycofanie zgody (n=98), zgon (n=4), ciąża (n=4), niestosowanie się do zaleceń (n=7), zamknięcie ośrodka (n=4), inne (n=2) |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Brak informacji dotyczących implementacji brakujących danych w odniesieniu do I rz. punktu końcowego. Dane były imputowane w przypadku brakujących wartości na skalach MSIS-29, EuroQol 5-D i MSFC, oraz w przypadku wartości dotyczących: oceny funkcjonowania układu wzrokowego, punktów końcowych związanych z MRI oceny SDMT i zmian EDSS |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | MedDRA |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Brak hipotezy |
| Metoda analizy wyników | ITT (do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów) |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe |
| Sponsor badania | Biogen Idec, AbbVie Biotherapeutics |

SDMT (*Symbol Digital Modalities Test*) – test funkcji poznawczych

Copolymer 1 MS [32]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie 3 fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa terapii GA względem PLC u pacjentów z RRMS

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|--|
| 1. Wiek 18-45 lat; 7. 0-5,0 pkt w skali EDSS; 8. ≥ 2 rzuty w okresie ostatnich 2 lat; 9. Pojawienie się pierwszego rzutu co najmniej na rok przed randomizacją; 10. Okres stabilizacji neurologicznej trwający co najmniej 30 dni przed randomizacją. 11. Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet | 1. Terapia steroidami w okresie poniżej 30 dni przed randomizacją; 2. Przebyta którakolwiek terapia: <ol style="list-style-type: none"> GA; chemioterapia lekami o działaniu immunosupresyjnym i cytotoksycznym (azatopiryną, cyklofosfamidem, cyklosporyną); naświetlanie gruczołów limfatycznych; 3. Ciąża/laktacja 4. Cukrzyca insulinozależna; 5. Obecność wirusa HIV lub HTLV-I; 6. Zachorowanie na boreliozę; 7. Konieczność terapii z użyciem aspiryny lub długotrwałego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w okresie trwania badania. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR, liczba rzutów w ciągu 24 miesięcy, liczba rzutów po okresie 24 miesięcy

Pozostałe PK: odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut, średni czas do pierwszego rzutu, CDP12, zmiana oceny w skali EDSS oraz skali niewydolności ruchowej (*ambulation index*)

| Charakterystyka populacji | | |
|---|------------|------------|
| Cecha populacji | GA | PLC |
| Liczba pacjentów | 125 | 126 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 29,6 | 23,8 |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] | Bd | bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy | Bd | bd |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | Bd | bd |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 34,6 (6,0) | 34,3 (6,5) |
| Średnia punktacja w skali EDSS | 2,8 (1,2) | 2,4 (1,3) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | Bd | bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | Bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | Bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 | Bd | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] | Bd | bd |

Interwencja

| | |
|--|--|
| Schemat badania | GA vs PLC przez 24 miesiące |
| Interwencje | Ramię I: GA w dawce 20 mg podawany podskórną QD Ramię II: PLC podawane podskórną QD |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 24 msc. OI |

Metodyka

| | |
|------------------------------|--|
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
| Randomizacja | Randomizacja przeprowadzona centralnie w schemacie 1:1 (brak opisu metody) |
| Ukrycie kodu alokacji | Bd |
| Kierunek badania | prospektywny |

| Copolymer 1 MS [32] | |
|--|--|
| Zaślepienie | TAK (podwójne) |
| Utrata z badania (%) | GA: 19/125 (15%), opis niejasny; przyczyny: ciąża (n=3), zaprzestanie terapii z powodu progresji choroby (n=1), SAE (n=2), AE (n=3) PLC: 17/126 (13,5%), opis niejasny; przyczyny: niestosowanie się do zaleceń (n=2), AE (n=1) |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Imputacja brakujących danych stosowana była w odniesieniu do zmian EDSS za pomocą metody LOCF |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano co miesiąc. Pełna ocena neurologiczna odbywał się co 3 miesiące. |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Bd |
| Metoda analizy wyników | ITT |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (USA) |
| Sponsor badania | Teva Pharmaceutical Industries, Ltd, FDA Orphan Drug Program no. FD-R000559-01, National Multiple Sclerosis Society, Teva Pharmaceutical Industries, Ltd |

LOCF- (*ang. last observation carried forward*)- – w miejsce brakujących danych implementowana jest ostatnia obserwowana wartość

CONFIRM [38]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii DMF oraz GA względem PLC u pacjentów z RRMS

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonalda z 2005); 2. Wiek 18-55 lat; 3. ≤5 pkt w skali EDSS; 4. ≥1 rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub ≥1 nowa zmiana Gd+ w obrazie MRI mózgu wykonanym w ciągu 6 tygodni przed randomizacją | <ol style="list-style-type: none"> 1. Progresywne formy MS; 2. Inne choroby istotne klinicznie; 3. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; 4. Przebyta terapia GA lub innymi przeciwwskazanymi lekami. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR.

Pozostałe PK: liczba nowych lub powiększonych zmian T2, liczba nowych zmian T1, odsetek pacjentów, u których wystąpił rzut, czas do progresji niesprawności, określony jako uzyskanie co najmniej 1 punktu więcej w skali EDSS, porównanie korzyści i ryzyka dla terapii DMF i GA w porównaniu z PLC, liczba zmian Gd+.

| Charakterystyka populacji^a | | |
|--|------------|------------|
| Cecha populacji | GA | PLC |
| Liczba pacjentów | 350 | 363 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 29 | 31 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 36,7 (9,1) | 36,9 (9,2) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD) | bd | bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,4 (0,6) | 1,4 (0,8) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 29 | 31 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,6 (1,2) | 2,6 (1,2) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | bd |

| CONFIRM [38] | |
|--|---|
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) [cm ³] | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm ³] | bd |
| Interwencja | |
| Schemat badania | DMF BID vs DMF TID vs GA vs PLC |
| Interwencje | <ul style="list-style-type: none"> Ramię I: DMF w dawce 240 mg podawany doustnie BID Ramię II: DMF w dawce 240 mg podawany doustnie TID Ramię III: GA w dawce 20 mg podawany podskórnym QD Ramię IV: PLC podawane doustnie |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 96 tyg. OI |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A |
| Randomizacja | TAK, randomizacja centralna w schemacie 1:1:1:1, z użyciem systemu IVRS, stratyfikacja ze względu na miejsce badania |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe (IVRS) |
| Kierunek badania | prospektywny |
| Zaślepienie | TAK, zaślepienie zastosowano wyłącznie w stosunku do grup otrzymujących DMF lub PLC. Zespół oceniający wyn ki podlegali zaślepieniu odnośnie do wszystkich zrandomizowanych ramion. |
| Utrata z badania (%) | <p><u>GA</u>: 68/360 (19%), opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia leczenia (n=10); zgon (n=1); AE (n=10); utrata z okresu obserwacji (n=11); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=17); decyzja badacza (n=2); niestosowanie się do zaleceń (n=3); inne (n=14)</p> <p><u>PLC</u>: 85/363 (23%), opis niejasny, przyczyny: zgon (n=1), AE (n=11); utrata z okresu obserwacji (n=11); wycofanie zgody pacjenta (n=14); decyzja badacza (n=6); niestosowanie się do zaleceń (n=8); inne (n=34)</p> |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Dla punktów końcowych opartych na badaniu MRI utracone dane były imputowane w oparciu o założenie, iż współczynnik wzrostu liczby nowych zmian w obrazach MRI będzie stały, obliczony na podstawie wyników uzyskanych we wcześniejszych pomiarach. |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | MedDRA |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Brak |
| Metoda analizy wyników | mITT (do analizy włączano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku). Analiza oparta na wszystkich zaobserwowanych danych uzyskanych dla pacjentów przed zmianą na alternatywną terapię MS. |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Australia, Białoruś, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Estonia, Grecja, Hiszpania, Indie, Irlandia, Izrael, Francja, Kanada, Kostaryka, Łotwa, Macedonia, Meksyk, Mołdawia, Niemcy, Nowa Zelandia, Polska, Rumunia, Serbia, Słowacja, Stany Zjednoczone, Ukraina) |
| Sponsor badania | Biogen |

c) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

CombiRx [34]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene, badanie z grupą kontrolną fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-IM, GA oraz IFNB-1a-IM + GA u pacjentów z RRMS

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18-60 lat; 2. 0–5,5 pkt w skali EDSS; 3. RRMS stwierdzona w oparciu o wytyczne McDonald'a lub Posera; 4. ≥ 2 rzuty w okresie poprzednich 3 lat, przy czym 1 z rzutów może być wykazany jako zmiana w obrazie MRI spełniająca kryterium rozsiania w czasie zgodnie z wytycznymi McDonald'a z 2011 r. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsza terapia IFNB lub GA; 2. Ostre pogorszenie stanu zdrowia w okresie 30 dni przed skriningiem; 3. Terapia steroidami (>100 mg/dzień) w okresie 30 dni przed skriningiem, spowodowana ostrym pogorszeniem stanu zdrowia lub przewlekła terapia ogólnoustrojowa z zastosowaniem steroidów; 4. Symptomy progresywnej formy stwardnienia rozsianego; 5. Stosowanie którejś z interwencji w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem badań: IVIG, azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, mitoksantronu, cyklofosfamidu, mykofenolanu, transfuzja wymienna osocza; 6. Stosowanie aminopirydyny w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; 7. Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie NAT, CLAD, ALEM, DAC, RTX lub szczepienie limfocytami T, całkowite naświetlanie gruczołów limfatycznych; 8. Przebyte atak serca lub poważna choroba serca, choroby wątroby, płuc, nerek, zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego lub inne poważne schorzenia |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR

Pozostałe PK: CDP24, zmiana oceny w skali MSFC, zmiany w obrazie MRI, mediana zmian oceny w skali EDSS, ocena poszczególnych domen wchodzących w skład skali MSFC, pomiary ilościowe widoczne w obrazie MRI, brak występowania aktywności klinicznej (brak nasilenia choroby, brak progresji niesprawności oceniony w skali EDSS)

Charakterystyka populacji^a

| Cecha populacji | IFNB-1a-IM | GA |
|---|-------------|-------------|
| Liczba pacjentów | 250 | 259 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 30,8 | 28,6 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 37,6 (10,2) | 39,0 (9,5) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD) | bd | bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy średnia (SD) | 1,7 (0,9) | 1,6 (0,7) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | bd | bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS średnia (SD) | 2,0 (1,2) | 1,9 (1,2) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 58,4 | 59,1 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 średnia (SD) [cm ³] | 10,1 (10,7) | 11,0 (11,6) |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] | bd | bd |

| CombiRx [34] | |
|---|--|
| Interwencja | |
| Schemat badania | IFNB-1a-IM 30 µg + GA 20 mg vs IFNB-1a-IM 30 µg + PLC vs GA 20 mg + PLC przez 36 miesięcy |
| Interwencje | Ramię I: IFNB-1a-IM 30 µg podawany domięśniowo QW + GA 20 mg podawany podskórnie QD Ramię II: IFNB-1a-IM 30 µg podawany domięśniowo QW + PLC Ramię III: GA 20 mg podawany podskórnie QD + PLC |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 36 mies. OI |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
| Randomizacja | Randomizacja w schemacie 2:1:1, przy użyciu tabel 2x2 oraz bloków permutowanych |
| Ukrycie kodu alokacji | Bd |
| Kierunek badania | Prospektywny |
| Zaślepienie | TAK (podwójnie) |
| Utrata z badania (%) | IFNB-1a-IM: 56/250 (22%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z powodów innych, niż medyczne (n=14), utrata z okresu obserwacji (n=13), skutki uboczne (n=13), utrata z innych powodów medycznych (n=11), AE/SAE (n=4), zgon (n=1) GA: 36/259 (14%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacji (n=9), utrata z powodów innych, niż medyczne (n=8), utrata z innych powodów medycznych (n=7), AE/SAE (n=6), skutki uboczne (n=5), zgon (n=1) |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Brakujące dane dla pierwszorzędnego punktu końcowego nie były imputowane |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Analiza ukierunkowana na wykazanie przewagi (<i>superiority</i>) jednej z dwóch monoterapii IFNB-1a-IM/GA względem terapii złożonej IFNB-1a-IM + GA |
| Metoda analizy wyników | ITT – analiza pierwszorzędnego punktu końcowego; mITT – w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz byli poddani minimum jednej ocenie pod względem bezpieczeństwa/minimum jednemu badaniu MRI |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (USA, Kanada) |
| Sponsor badania | NIH, Biogen Idec, Teva Pharmaceuticals |

d) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

Calabrese 2012 [37]

Jednośrodkowe, randomizowane badanie fazy 4, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa terapii DMT (IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM i GA) w porównaniu do braku leczenia u pacjentów z RRMS

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|
| 1. Wiek 18-55 lat; 2. RRMS stwierdzona w oparciu o wytyczne McDonald'a lub Polmana; 3. ≤5,0 pkt w skali EDSS. | 1. Przebyta kiedykolwiek wcześniej terapia lekami immunosupresyjnymi. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: rozwój zmian w korze mózgowej

Pozostałe PK: liczba zmian w korze mózgowej, objętość hiperintensywnych zmian w sekwencjach T2 w obrębie substancji białej, udział substancji szarej oraz procentowa zmiana objętości substancji szarej w okresie 24 miesięcy, liczba zmian Gd+

Charakterystyka populacji^a

| Cecha populacji | IFNB-1a-SC | IFNB -1a-IM | GA |
|---|------------|-------------|-------------|
| Liczba pacjentów | 46 | 47 | 48 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 30,5 | 32,0 | 27,1 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 35,9 (9,1) | 34,8 (9,6) | 38,9 (10,2) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] | bd | bd | bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy; średnia (SD) | 1,2 (0,6) | 1,2 (0,7) | 1,3 (0,7) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 0 | 0 | 0 |
| Średnia punktacja w skali EDSS | 1,9 (1,0) | 1,9 (0,8) | 2,1 (1,1) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | bd | bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | bd | bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 | bd | bd | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] | bd | bd | bd |

Interwencja

| | |
|---|---|
| Schemat badania | RCT: IFNB -1a-SC vs IFNB -1a-IM vs GA przez 24 miesiące → gr. pacjentów leczonych DMT gr. pacjentów leczonych DMT vs referencyjna gr. pacjentów nieleczonych DMT |
| Interwencje | Ramię I: IFNB -1a-SC w dawce 44 µg podawany podskórnie Q3W Ramię II: IFNB -1a-IM w dawce 30 µg podawany domięśniowo QW Ramię III: GA w dawce 20 µg podawany podskórnie QD |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 24 mies. OI |

Metodyka

| | |
|-------------------------------------|--|
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
| Randomizacja | TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona z użyciem programu komputerowego |
| Ukrycie kodu alokacji | bd |
| Kierunek badania | prospektywny |
| Zaślepienie | Pojedyncze (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki) |

| Calabrese 2012 [37] | |
|---|---|
| Utrata z badania (%) | Wszystkie ramiona: 24/165 (14,5%); utrata z okresu obserwacji |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Bd |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Bd |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Bd |
| Metoda analizy wyników | Bd |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Włochy) |
| Sponsor badania | Merck Serano S.A. |

e) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

| REGARD [35] | |
|--|---|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, otwartej próby badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-SC względem GA u pacjentów z RRMS | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ol style="list-style-type: none"> Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonalda z 2005); Wiek 18-60 lat; ≤5,5 pkt w skali EDSS; ≥1 rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją; Stabilny stan kliniczny lub polepszony stan neurologiczny w okresie 4 tygodni przed randomizacją. | <ol style="list-style-type: none"> Ciąża/karmienie piersią Progresywne formy MS; Przebyta którakolwiek terapia: <ol style="list-style-type: none"> Steroidami lub hormonem adrenokortykotropowym w okresie ostatnich 4 tygodni IFNB, GA, 2-CdA, całkowite naświetlanie węzłów limfatycznych, transfuzja osocza w okresie ostatnich 3 miesięcy; Dożylnie stosowanie gamma globulin w okresie ostatnich 6 miesięcy; Cytokinami lub antycytokinami w okresie ostatnich 3 miesięcy; Lekami immunosupresyjnymi w okresie ostatnich 12 miesięcy. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: czas do pierwszego rzutu w okresie 96 tygodni

Pozostałe PK: średnia liczba zmian w obrazach T2-zależnych, średnia liczba zmian Gd+, zmiany objętości zmian T2, zmiany objętości zmian Gd+, łączna, złożony punkt końcowy – CUA (suma zmian Gd+ i nowych/powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych), nowe zmiany w obrazach T1-zależnych, objętość zmian w obrazach T1-zależnych, objętość mózgu, inne punkty końcowe dotyczące rzutu, progresja niesprawności

| Charakterystyka populacji | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Cecha populacji | IFNB-1a-SC | GA |
| Liczba pacjentów | 386 | 378 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 31 | 28 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 36,7 (9,8) | 36,8 (9,5) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS ^a [lata] (SD) | 5,93 (6,25) | 6,55 (7,10) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy | bd | bd |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | bd | bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,35 (1,28) | 2,33 (1,31) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 61 | 59 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | 1,47 (4,95) ^b | 1,65 (4,70) ^c |

| REGARD [35] | | |
|--|--|--------------------------|
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³], średnia (SD) | 7,92 (1,1) ^d | 7,56 (1,14) ^e |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] (SD) | 1482 (68,8) ^f | 1480 (73,6) ^g |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | IFNB-1a-SC vs GA | |
| Interwencje | <ul style="list-style-type: none"> Ramię I: IFNB-1a-SC podawany podskórnie w dawce 44 µg TIW Ramię II: GA podawany podskórnie w dawce 20 mg QD | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 96 tyg. OI | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Randomizacja | TAK; randomizacja w schemacie 1:1, z użyciem systemu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy | |
| Ukrycie kodu alokacji | bd | |
| Kierunek badania | prospektywny | |
| Zaślepienie | Częściowe; zaślepieni byli wyłącznie lekarze oceniający pacjentów pod kątem EDSS i oceny rzutów | |
| Utrata z badania (%) | <p><u>Ramię I: IFNB-1a-SC</u>; 85/386 (22%), opis niejasny, przyczyny: AE (n=23), ciąża (n=8), naruszenie protokołu badania (n=2), progresja choroby (n=4), inne (n=28), brak rozpoczęcia terapii (n=3), utrata z okresu obserwacji (n=2), przerwanie leczenia i utrata z okresu obserwacji (n=15)</p> <p><u>Ramię I: GA</u>; 54/378 (14%), opis niejasny, przyczyny: AE (n=19), ciąża (n=5), naruszenie protokołu badania (n=2), progresja choroby (n=7), inne przyczyny (n=16), brak rozpoczęcia terapii (n=3), przerwanie leczenia i utrata z okresu obserwacji (n=2)</p> | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Brak imputacji danych dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego. W przypadku pozostałych punktów końcowych dane były implementowane, jednak nie opisano metodyki. | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | bd | |
| Metoda analizy wyników | ITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów) PP (analizę zgodną z protokołem przeprowadzono dla wyników uzyskanych od pacjentów, którzy ukończyli 96 tyg. terapii oraz byli oceniani bez poważnych odstępstw od protokołu badania) | |
| Lokalizacja badania | Wielośrodkowe (Argentyna, Austria, Brazylia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Kanada, Niemcy, Rosja, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy) | |
| Sponsor badania | EMD Serono and Pfizer | |

f) Określony jako lata o pojawienia się pierwszego rzutu choroby

g) Dotyczy 377 pacjentów

h) Dotyczy 370 pacjentów

i) Dotyczy 375 pacjentów

j) Dotyczy 369 pacjentów

k) Dotyczy 358 pacjentów

l) Dotyczy 357 pacjentów

BEYOND [36]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1b-SC i GA u pacjentów z RRMS.

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci wcześniej nieleczeni; RRMS stwierdzona w oparciu o wytyczne McDonalda i kryteria Międzynarodowego Panelu Diagnostycznego (IP); Wiek 18-55 lat; ≥1 rzut w okresie ostatniego roku; 0–5,0 pkt w skali EDSS; Negatywny test ciążyowy lub zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji wśród kobiet z możliwością zajścia w ciążę. | <ol style="list-style-type: none"> Symptomy wskazujące na inną jednostkę chorobową niż MS; PPMS lub SPMS; Choroby serca; Wcześniejsze leczenie lub udział w badaniach dotyczących leków stosowanych w MS; Ciężka depresja w wywiadzie; Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków; Wcześniejsze próby samobójcze; Myśli samobójcze obecne w czasie włączenia do badania; Zaawansowane lub o ostrym przebiegu choroby nerek lub wątroby; Dysfunkcja szpiku kostnego; Gammaglobulinopatia monoklonalna; Niekontrolowana epilepsja; Nietolerancja, przeciwwskazania lub alergia na podawaną w czasie badania terapię, Brak możliwości wykonania badania MRI; Brak możliwości przyjmowania badanej terapii. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ryzyko wystąpienia rzutu definiowanego jako nowy lub nawracający objaw neurologiczny występujący w okresie co najmniej 30 dni od ostatniego objawu i trwający min. 24h.

Pozostałe PK: progresja niesprawności mierzona w skali EDSS, zmiany objętości hipointensyjnych zmian T1, inne zmiany w obrazie MRI (rozwój nowych zmian T2, względne zmiany objętości zmian T2, zmiana objętości mózgu, zmiana objętości i liczby zmian Gd+)

| Charakterystyka populacji ^a | | |
|---|------------|-----------|
| Cecha populacji | IFNB-1b-SC | GA |
| Liczba pacjentów | 897 | 448 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 30 | 32 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 35,8 (bd) | 35,2 (bd) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD) | bd | bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,6 (bd) | 1,6 (bd) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 0 | 0 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,35 (bd) | 2,28 (bd) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | 2,3 (bd) | 1,8 (bd) |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) [cm ³] | 9,3 (bd) | 9,2 (bd) |
| Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm ³] | 1489 (bd) | 1496 (bd) |

| BEYOND [36] | |
|---|---|
| Interwencja | |
| Schemat badania | IFNB-1b-SC 500 µg vs IFNB-1b-SC 250 µg vs GA |
| Interwencje | <ul style="list-style-type: none"> • IFNB-1b-SC w dawce 250 µg Q2D • IFNB-1b-SC w dawce 500 µg Q2D • GA podskórnie w dawce 20 mg QD |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | min. 24 mies. OI |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A |
| Randomizacja | TAK, randomizacja w schemacie 2:2:1, przeprowadzona centralnie z użyciem bloku randomizacyjnego za pomocą programu SAS, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy. |
| Ukrycie kodu alokacji | bd |
| Kierunek badania | prospektywny |
| Zaślepienie | TAK, (podwójne) zaślepieniu podlegali pacjenci i lekarze, przy czym zaślepienie zastosowano wyłącznie w stosunku do dawek IFNB. Pacjenci oraz lekarze prowadzący byli świadomi przydzielenia do ramienia GA. Zespół oceniający wyniki podlegał maskowaniu odnośnie do wszystkich zrandomizowanych grup. |
| Utrata z badania (%) | <p>IFNB-1b-SC 250 µg: 113/897 (12,6%), opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=9), zmiana terapii (n=10), wycofanie zgody (n=38), naruszenie protokołu badania (n=3), AE (n=13), utrata z okresu obserwacji (n=12), ciąża (n=1), inne powody (n=27)</p> <p>GA: : 74/448 (16,5%), opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=3), zmiana terapii (n=5), wycofanie zgody (n=18), naruszenie protokołu badania (n=2), AE (n=8), zgon (n=1), utrata z okresu obserwacji (n=12), ciąża (n=1), inne powody (n=24)</p> |
| Metodyka implementacji danych utraconych | bd |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano podczas wizyt kontrolnych odbywających się co 3 miesiące. Nowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane telefonicznie 6 tygodni po każdej wizycie. Klasyfikacja SAE odbywała się zgodnie z wytycznymi ICH. |
| Testowana hipoteza wyjściowa | bd |
| Metoda analizy wyników | Liczba pacjentów podlegająca analizie skuteczności nie została sprecyzowana. Część analiz przeprowadzono PP (<i>per protocol</i>). Brak informacji odnośnie do oceny ITT. |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Izrael, Kanada, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Polska, Rosja, Słowenia, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Szwecja, Ukraina, Węgry, Włochy) |
| Sponsor badania | Bayer HealthCare Pharmaceuticals |

m)W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

TEMSo [39]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TERi podawanego w różnych dawkach względem PLC u pacjentów z RRMS

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|--|
| 1. Wiek 18-55 lat; 2. Diagnoza MS w oparciu o kryteria McDonald,; 3. MS o przebiegu rzutowym z/bez progresji choroby 4. Wynik w skali EDSS \leq 5,5 5. \geq 2 rzuty choroby w okresie ostatnich 2 lat/1 rzut choroby w okresie ostatniego roku, przy jednoczesnym braku rzutu w okresie 60 dni przed randomizacją | 1. Inne choroby układowe; 2. Ciąża lub planowanie zajścia w ciążę podczas trwania badania |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR

Pozostałe PK: CDP12, całkowita objętość zmian, liczba zmian Gd+, objętość zmian w hipointensywnych obrazach T1-zależnych, złożony punkt końcowy – definiowany jako liczba zmian Gd+ lub nowe/powiększone zmiany w obrazach T2-zależnych, atrofia mózgu, ocena zmęczenia w skali FIS.

| Charakterystyka populacji ^a | | |
|--|--|-------------|
| Cecha populacji | TERi 14mg | PLC |
| Liczba pacjentów | 359 | 363 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 29 | 34 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 37,8 (8,2) | 38,4 (9,0) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD) | 8,7 (6,7) | 8,6 (7,1) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,3 (0,7) | 1,4 (0,7) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT ^b [%] | Ogółem | 25 |
| | IFNB-1a | 16 |
| | IFNB-1b | 5 |
| | GA | 12 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,67 (1,24) | 2,68 (1,34) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 65 | 62 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | 1,81 (5,17) | 1,66 (3,55) |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | Bd | Bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³], średnia (SD) | Bd | Bd |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] (SD) | Bd | bd |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | TERi 7mg vs TERi 14mg vs PLC | |
| Interwencje | <ul style="list-style-type: none"> Ramię I: TERi podawany doustnie w dawce 7 mg QD Ramię II: TERi podawany doustnie w dawce 14 mg QD Ramię III: PLC | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 108 tyg. OI | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |

| TEMZO [39] | |
|--|---|
| Randomizacja | TAK; w schemacie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wyjściowy wynik w skali EDSS ($\leq 3,5$ pkt lub $> 3,5$ pkt) i ośrodek badawczy; randomizacja blokowa |
| Ukrycie kodu alokacji | Bd |
| Kierunek badania | prospektywny |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) |
| Utrata z badania (%) | <p>TERI 14mg: 95/358 (27%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=38); brak skuteczności (n=17); progresja choroby (n=2); naruszenie protokołu badania (n=2); utrata z okresu obserwacji (n=2); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=26); inne (n=5)</p> <p>PLC: 104/363 (29%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=29); brak skuteczności (n=24); progresja choroby (n=11); naruszenie protokołu badania (n=3); utrata z okresu obserwacji (n=4); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=33)</p> |
| Metodyka implementacji danych utraconych | bd |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd |
| Testowana hipoteza wyjściowa | bd |
| Metoda analizy wyników | mITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjmowali terapię co najmniej 1 dzień) |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Czechy, Estonia, Polska, Rosja, Ukraina, Austria, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Norwegia, Portugalia, Szwecja, Szwajcaria, Turcja, UK, Kanada, Chile, USA) |
| Sponsor badania | Sanofi-Aventis |

n) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

o) Odnosi się do pacjentów leczonych DMT w okresie ostatnich 2 lat

TOWER [40]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TERI podawanego w różnych dawkach względem PLC u pacjentów z RRMS

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> Zdiagnozowana RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2005 z/bez progresji; $\leq 5,5$ pkt w skali EDSS; ≥ 1 rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub ≥ 2 rzuty MS w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją. | <ol style="list-style-type: none"> Obecność innych istotnych chorób; Ciąża lub planowana ciąża/ojcostwo w trakcie trwania badania; Karmienie piersią; Terapia cytokinami, IFNB, GA zakończona później niż 3 miesiące przed randomizacją; Przebyta kiedykolwiek wcześniej terapia NAT lub innymi lekami immunosupresyjnymi; |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR

Pozostałe PK: czas do wystąpienia CDP12; czas do pierwszego rzutu; odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut; odsetek pacjentów, u których nie wystąpiła progresja niesprawności; zmiana punktacji w skali EDSS w 48 tygodniu, zmiana punktacji FIS i SF-36 w 48 tygodniu i podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

| Charakterystyka populacji ^a | | |
|--|------------|------------|
| Cecha populacji | TERI 14 mg | PLC |
| Liczba pacjentów | 372 | 389 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 31 | 30 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 38,2 (9,4) | 38,1 (9,1) |

| TOWER [40] | | |
|--|---|-------------|
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD) | 8,18 (6,73) ^b | 7,64 (6,70) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) ^c | 1,4 (0,7) | 1,4 (0,8) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] ^d | Ogółem | 34 |
| | IFNB-1a | 17 |
| | IFNB-1b | 9 |
| | GA | 10 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,71 (1,35) | 2,69 (1,36) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] | bd | bd |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | TERI 7mg vs TERI 14mg vs PLC | |
| Interwencje | Ramię I: Teryflunomid w dawce 14 mg podawany doustnie QD Ramię II: Teryflunomid w dawce 7 mg podawany doustnie QD Ramię III: PLC podawane doustnie QD | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 48 tyg. OI | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Randomizacja | TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem systemu IVRS, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy i liczbę punktów EDSS ($\leq 3,5$ pkt lub $> 3,5$ pkt) | |
| Ukrycie kodu alokacji | TAK; prawidłowe (IVRS) | |
| Kierunek badania | prospektywny | |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) | |
| Utrata z badania (%) | <p><u>Ramię I:</u> TERI 14 mg 128/372 (34%) opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=2), AE (n=58), brak skuteczności leczenia (n=20), niestosowanie się do zaleceń (n=4), utrata z okresu obserwacji (n=3), inne (n=41)</p> <p><u>Ramię III:</u> PLC 126/389 (32%) opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=1), AE (n=26), brak skuteczności leczenia (n=37), niestosowanie się do zaleceń (n=15), utrata z okresu obserwacji (n=6), inne (n=41)</p> | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Bd | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Bd | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Bd | |
| Metoda analizy wyników | mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku) | |

| TOWER [40] | |
|----------------------------|--|
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Kanada, Chile, Chiny, Czechy, Estonia, Francja, Niemcy, Grecja, Meksyk, Holandia, Filipiny, Polska, Rumunia, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Tajlandia, Tunezja, Turcja, Ukraina, UK, USA) |
| Sponsor badania | Genzyme |

- p) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy
q) Wynik odnosi się do 371 pacjentów
r) Dane nie odnoszą się do 1 pacjenta w grupie TER1 i PLC
s) Dotyczy ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem badania

TENERE [41]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TER1 podawanego w różnych dawkach względem IFNB-1a-SC u pacjentów z RRMS.

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Diagnoza MS w oparciu o kryteria McDonald'a, 3. MS o przebiegu rzutowym z/bez progresji choroby 4. Wynik w skali EDSS $\leq 5,5$ 5. Brak rzutu choroby w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją | <ol style="list-style-type: none"> 1. Uprzednia terapia IFNB-1a-SC, TER1, LAQ; 2. Uprzednia lub obecna terapia NAT, CLAD, MIT lub inne leki immunosupresyjne; 3. Terapia IFN, GA, immunoglobulinami stosowanymi dożylnie lub cytokinami w okresie ostatnich 3 miesięcy; 4. Inna choroba układowa; 5. Ciąża i/lub karmienie piersią lub planowana ciąża. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: Czas do niepowodzenia leczenia (definiowane jako wystąpienie pierwszego, potwierdzonego rzutu choroby lub trwałe przerwanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny)

Pozostałe PK: ARR, zmiana wyniku w skali FIS, satysfakcja z leczenia mierzona w skali TSQM, bezpieczeństwo

| Charakterystyka populacji ^a | | |
|--|-------------|-------------|
| Cecha populacji | TER1 14mg | IFNB-1a-SC |
| Liczba pacjentów | 111 | 104 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 29,7 | 31,7 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 36,8 (10,3) | 37,0 (10,6) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD) | 6,6 (7,6) | 7,7 (7,6) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,4 (0,8) | 1,2 (1,0) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT ^b [%] | Ogółem | 11,7 |
| | IFNB-1a | 2,7 |
| | IFNB-1b | 4,5 |
| | GA | 6,3 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,3 (1,4) | 2,0 (1,2) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³], średnia (SD) | bd | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] (SD) | bd | bd |

| TENERE [41] | |
|---|---|
| Interwencja | |
| Schemat badania | TERI 7mg vs TERI 14mg vs IFNB-1a-SC |
| Interwencje | <ul style="list-style-type: none"> • Ramię I: TERI podawany doustnie w dawce 7 mg QD • Ramię II: TERI podawany doustnie w dawce 14 mg QD • Ramię III: IFNB-1a-SC w dawce 44 µg TIW (dostosowanie dawki: 8 µg przez pierwsze 2 tyg., następnie 22 µg przez 2 tyg., aż do osiągnięcia pełnej dawki; pacjenci nietolerujący dawki 44 µg otrzymywali dawkę zredukowaną – 22 µg) |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 48 tyg. OI |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A |
| Randomizacja | TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na lokalizację ośrodka badawczego i wyjściowy wynik w skali EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$) |
| Ukrycie kodu alokacji | bd |
| Kierunek badania | prospektywny |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) zaślepienie dotyczyło różnych dawek TERI; pacjenci otrzymujący IFNB-1a-SC nie podlegali zaślepieniu odnośnie do rodzaju stosowanej interwencji; zaślepieniu, odnośnie do rodzaju otrzymywanej terapii i związanymi z nią AE, podlegali neurologrzy przeprowadzający badania kontrolne |
| Utrata z badania (%) | <p><u>TERI 14mg</u>: 22/111 (19,8%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=12); brak skuteczności terapii (n=4); utrata z okresu obserwacji (n=1); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=4); inne (n=1)</p> <p><u>IFNB-1a-SC</u>: 30/101 (29,7%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=22); brak skuteczności terapii (n=2); nieprzestrzeganie zaleceń (n=1); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=4); inne (n=1)</p> |
| Metodyka implementacji danych utraconych | bd |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Nie testowano żadnej hipotezy |
| Metoda analizy wyników | ITT – analiza skuteczności (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów) mITT – analiza bezpieczeństwa (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani terapii) |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Belgia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Polska, Hiszpania, Szwajcaria, Tunezja, UK) |
| Sponsor badania | Genzyme (Sanofi) |

t) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

u) W okresie ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem badania

BRAVO [20]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki terapii LAQ, IFNb-1a-IM oraz PLC u pacjentów z RRMS

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|--|
| 1. Wiek 18-55 lat; 2. Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonalda z 2005); 3. $\leq 5,5$ pkt w skali EDSS; 4. ≥ 1 rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją, ≥ 2 rzuty MS w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją lub ≥ 1 rzut w okresie 12-24 miesięcy przed randomizacją i jedna nowa zmiana Gd+ w okresie 12 miesięcy przed randomizacją | 1. Progresywne formy MS; 2. Terapia kortykosteroidami w okresie 30 dni przed skringiem; 3. Stosowanie terapii eksperymentalnej, terapii badanej, immunosupresji (z włączeniem mitoksantronu) w okresie 6 miesięcy przed skringiem; 4. Stosowanie GA w okresie 2 miesięcy przed skringiem; 5. Stosowanie kiedykolwiek wcześniej NAT, LAQ, 2 CdA lub jakiegokolwiek rodzaju INF- β . |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR

Pozostałe PK: zmiana znormalizowanej objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy, potwierdzone pogorszenie niesprawności w okresie 3 miesięcy ocenione w skali EDSS, nieprawność oceniona skalą MSFC w 24 miesiącu (lub wcześniej w przypadku wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu), potwierdzenie pogorszenie niesprawności oceniane w skali EDSS w okresie 6 miesięcy.

| Charakterystyka populacji ^a | | |
|---|--|-------------------|
| Cecha populacji | IFNb-1a-IM | PLC |
| Liczba pacjentów | 447 | 450 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 31 | 29 |
| Wiek w latach, mediana (P25, P75) | 38,5 (30,3, 45,9) | 37,5 (30,3, 45,4) |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, mediana (P25, P75) | 5,3 (2,4, 10,3) | 4,7 (2,0, 9,7) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, mediana (P25, P75) | 1,0 (1,0, 2,0) | 1,0 (1,0, 2,0) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 9 | 6 |
| Punkcja w skali EDSS, mediana (P25, P75) | 2,5 (1,5, 3,5) | 2,5 (1,5, 3,5) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 62 | 67 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³], mediana (P25, P75) | 5,7 (1,9, 11,7) | 4,7 (1,7, 10,3) |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD) | 1,586 (84) | 1,586 (93) |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | LAQ 0,6 mg vs IFNb-1a-IM 30 μ g vs PLC przez 24 miesiące | |
| Interwencje | Ramię I: LAQ 0,6 mg podawany doustnie QD Ramię II: IFNb-1a-IM 30 μ g podawany domięśniowo QW Ramię III: PLC podawane doustnie QD | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 24 mies. OI | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA | |

| BRAVO [20] | |
|--|--|
| Randomizacja | Randomizacja komputerowa w schemacie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania |
| Ukrycie kodu alokacji | bd |
| Kierunek badania | prospektywny |
| Zaślepienie | TAK (podwójne zaślepienie w przypadku LAQ oraz PLC; brak zaślepienia w przypadku IFNb-1a; zaślepienie oceny wyników dotyczyło wszystkich badanych interwencji) |
| Utrata z badania (%) | TAK; opis prawidłowy <u>Ramię II (IFNb-1a-IM):</u> 69/447 (15%), przyczyny: zgon (n=1); AE (n=26), brak zgody na zmianę warunków badania (n=3), wycofanie zgody (n=27), wniosek lekarza/badacza (n=4), niestosowanie się do zaleceń (n=1), ciąża (n=4), utrata z okresu obserwacji (n=2), inne (n=1) <u>Ramię III (PLC):</u> 91/450 (20%), przyczyny: AE (n=19), brak zgody na zmianę warunków badania (n=8), wycofanie zgody (n=39), wniosek lekarza/badacza (n=6), niestosowanie się do zaleceń (n=3), ciąża (n=8), utrata z okresu obserwacji (n=8) |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Bd |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Dane dotyczące bezpieczeństwa (parametry laboratoryjne, ocena czynności życiowych) zbierano na miesiąc przed rozpoczęciem badań, w momencie rozpoczęcia oraz podczas każdej wizyty kontrolnej. |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Bd |
| Metoda analizy wyników | Analiza skuteczności – ITT Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku – mITT |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (bd) |
| Sponsor badania | Teva Pharmaceuticals |

P25 – percentyl 25; P75 – percentyl 75

v) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

| MSCRG [21] | |
|--|--|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IFNB-1a-IM względem PLC w populacji pacjentów z RRMS. | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–55 lat 2. MS zdiagnozowane co najmniej 1 rok wcześniej 3. Wynik <i>baseline</i> 1,0-3,5 pkt w skali EDSS 4. ≥ 2 udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat 5. Brak rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 miesięcy 6. RRMS uwzględniająca pacjentów z całkowitą remisją choroby (całkowity powrót do stanu niesprawności z przed rzutu choroby) i z częściową remisją choroby (niepełny powrót do stanu z przed rzutu choroby) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Upřednia terapia lekami immunosupresyjnymi lub IFNB, hormonem adrenokortykotropowym lub kortykosteroidami stosowana w ciągu ostatnich 2 miesięcy 2. Ciąża lub karmienie piersią 3. Brak chęci stosowania środków antykoncepcyjnych 4. PPMS lub inna choroba wpływająca na pogorszenie czynności narządów |
| Oceniane punkty końcowe | |
| <p>I-rzędowy PK: Czas do wystąpienia trwałego pogłębienia niesprawności (wzrost o co najmniej 1 pkt w skali EDSS w stosunku do wartości <i>baseline</i>, utrzymujący się min. 6 miesięcy)</p> <p>Pozostałe PK: Liczba rzutów choroby, liczba i objętość zmian Gd+, objętość zmian w sekwencjach T2 zależnych, bezpieczeństwo</p> | |

| MSCRG [21] | | |
|---|--|------------|
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | IFNB-1a-IM | PLC |
| Liczba pacjentów | 158 | 143 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 25 | 28 |
| Wiek w latach, średnia (SE) | 36,7 (0,6) | 36,9 (0,6) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD) | Bd | bd |
| Ilość rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SE) ^a | 1,2 (0,05) | 1,2 (0,05) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | Bd | bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SE) | 2,4 (0,06) | 2,3 (0,07) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 48 | 46 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SE) | 3,2 (0,6) | 2,3 (0,4) |
| Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD) | Bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ | Bd | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD) | Bd | bd |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: INF-β 1a-IM vs PLC przez 104 tygodnie | |
| Interwencje | IFNB-1a-IM (Avonex): podawany domięśniowo w dawce 30µg tygodniowo lub PLC | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | OI 104 tyg | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA | |
| Randomizacja | TAK, metoda rzutu monetą | |
| Ukrycie kodu alokacji | bd | |
| Kierunek badania | Prospektywny | |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) | |
| Utrata z badania (%) | 5/301 (2%), opis niejasny | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Bd | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Bd | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Bd | |
| Metoda analizy wyników | ITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów) | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (USA) | |
| Sponsor badania | Narodowy Instytut Zdrowia (NIH), Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych i Udaru Mózgu (NINDS), Biogen Inc. | |

a) Określony w publikacji jako roczny wskaźnik rzutów przez rozpoczęciem badania

PRISMS [22]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie z grupą kontrolną fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii INF B-1a-SC względem PLC u pacjentów z RRMS

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|--|
| 1. Pacjenci dorośli; 2. Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; 3. ≥ 2 rzuty w okresie ostatnich dwóch lat; 4. 0-5,0 pkt w skali EDSS. | 1. Przebyta w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem którakolwiek terapia: a) leczenie INF; b) naświetlanie gruczołów limfatycznych; c) leczenie CTX d) leczenie DMT lub lekami immunosupresyjnymi. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: liczba rzutów w okresie badania

Pozostałe PK: czas do wystąpienia pierwszego i drugiego rzutu, odsetek pacjentów bez rzutu choroby, progresja niesprawności oceniana skalą EDSS, niewydolność ruchowa (*ambulation index*) wskaźnik ambulacyjny, funkcjonowanie kończyn górnych (*arm-function index*), potrzeba zastosowania terapii steroidami oraz hospitalizacji, aktywność choroby oceniana na podstawie MRI, zachorowalność, status zdrowia psychicznego mierzony za pomocą skali poczucia beznadziejności Becka, skali skłonności do depresji (CES-D) oraz kwestionariuszem ogólnego stanu zdrowia.

Charakterystyka populacji^a

| Cecha populacji | INF B-1a-SC | PLC |
|---|------------------|------------------|
| Liczba pacjentów | 184 | 187 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 34 | 25 |
| Wiek w latach, mediana (IQR) | 35,6 (28,4–41,0) | 34,6 (28,8–40,4) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] | bd | Bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy | bd | Bd |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | bd | Bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,5 (1,3) | 2,4 (1,2) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | Bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | bd | Bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | Bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 | bd | Bd |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] | bd | Bd |

Interwencja

| | |
|--|---|
| Schemat badania | INF B-1a-SC 44 µg vs INF B-1a-SC 22 µg vs PLC przez 24 miesiące |
| Interwencje | Ramię I: INF B-1a 44 µg podawany podskórnym Q3W Ramię II: INF B-1a 22 µg podawany podskórnym Q3W Ramię III: PLC podawany podskórnym Q3W |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 24 mies. OI |

Metodyka

| | |
|------------------------------|-----|
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
|------------------------------|-----|

| PRISMS [22] | |
|--|---|
| Randomizacja | TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem programu komputerowego, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy, wygenerowanie kodu metodą blokową |
| Ukrycie kodu alokacji | Tak, brak opisu |
| Kierunek badania | Prospektywny |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) |
| Utrata z badania (%) | <u>INF B-1a-SC 44 µg</u> : 19/184 (10,3%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody pacjenta (n=6), AE (n=9), ciąża (n=3), naruszenie protokołu badania (n=1) <u>PLC</u> : 17/187 (9,1%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody pacjenta (n=10), AE (n=2), progresja choroby (n=3), zgon (n=1), ciąża (n=1) |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Wyniki uzyskane dla pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali badanie, włączano do analizy statystycznej, przy jednoczesnym uwzględnieniu czasu uczestnictwa w badaniu lub użyciu standaryzowanego wskaźnika okresu uczestnictwa w badaniu. |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Bd |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Bd |
| Metoda analizy wyników | ITT |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Finlandia, Holandia, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja, Kanada) |
| Sponsor badania | Ares-Serono International SA |

w) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy
IQR – rozstęp kwartylny

| IFNB MS [23] | | |
|--|--|------------|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1b-SC względem PLC u pacjentów z MS. | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <ol style="list-style-type: none"> MS zdiagnozowane klinicznie lub laboratoryjnie min. rok przed rozpoczęciem badania; Wiek 18-50 lat; ≤5,5 pkt w skali EDSS; ≥ 2 ostre rzuty choroby w okresie ostatnich 2 lat; Stabilny stan kliniczny w ciągu ostatnich 30 dni, przy jednoczesnym braku terapii hormonem adrenokortykotropowym lub prednizonem | <ol style="list-style-type: none"> Uprzednie leczenie azatiopryną / cyklofosfamidem | |
| Oceniane punkty końcowe | | |
| I-rzędowy PK: ARR, odsetek pacjentów bez rzutu choroby | | |
| Pozostałe PK: czas do pierwszego rzutu; czas trwania rzutu oraz jego ciężkość; zmiana wyniku w skali EDSS i NRS (<i>Scripps Neurologic Rating Scale</i>), zmiana powierzchni zmian patologicznych mierzonych MRI | | |
| Charakterystyka populacji^a | | |
| Cecha populacji | IFNB-1b-SC (8 mln j.m.) | PLC |
| Liczba pacjentów | 124 | 123 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 38 | 35 |
| Wiek w latach, średnia (SE) | 35,2 (0,6) | 36,0 (0,6) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD) | bd | bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy | bd | bd |

| IFNB MS [23] | | |
|--|--|-----------|
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | bd | bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SE) | 3,0 (0,1) | 2,8 (0,1) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³], średnia (SD) | bd | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] (SD) | bd | bd |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | IFNB-1b-SC (1,6 mln j.m.) vs IFNB-1b-SC (8,0 mln j.m.) vs PLC | |
| Interwencje | <ul style="list-style-type: none"> • Ramię I: IFNB-1b-SC w dawce 1,6 mln j.m. co drugi dzień • Ramię II: IFNB-1b-SC w dawce 8 mln j.m. co drugi dzień • PLC | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 24 mies. OI | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Randomizacja | TAK (brak opisu metody) | |
| Ukrycie kodu alokacji | bd | |
| Kierunek badania | prospektywny | |
| Zaślepienie | TAK (podwójne) | |
| Utrata z badania (%) | Bd | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Bd | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Bd | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Bd | |
| Metoda analizy wyników | ITT (przy czym do analiz niektórych punktów końcowych nie włączano wszystkich pacjentów) | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (USA, Kanada) | |
| Sponsor badania | Bd | |

x) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

| EVIDENCE [19] | |
|--|--|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie otwartej próby zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii INFb-1a-IM względem IFNB-1a-SC u pacjentów z RRMS | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Potwierdzone zachorowanie na RRMS; 2. Brak wcześniejszego leczenia IFNB 3. 0-5,5 pkt w skali EDSS; 4. ≥ 2 rzuty choroby P w okresie ostatnich 2 lat. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsza terapia INFb, CLAD, całkowite naświetlenie limfatyczne; 2. Terapia GA lub cytokinami w okresie ostatnich 3 miesięcy; 3. Terapia immunoglobulinami IV w okresie ostatnich 6 miesięcy; 4. Terapia innymi lekami immunomodulującymi w okresie ostatnich 12 miesięcy. |

| EVIDENCE [19] | | |
|--|---|--------------|
| Oceniane punkty końcowe | | |
| I-rzędowy PK: odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut w okresie 24 tygodni | | |
| Pozostałe PK: liczba rzutów przypadająca na pacjenta w okresie badania, stopień ciężkości rzutu, stosowanie steroidów w okresie rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu. | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | INFB-1a-SC | INFB-1a-IM |
| Liczba pacjentów | 339 | 338 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 25 | 25 |
| Wiek w latach, średnia (zakres) | 38,3 (18–55) | 37,4 (18–55) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] | bd | Bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy | bd | Bd |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | bd | Bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS | 2,3 | 2,3 |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | Bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | 1,9 | 2,5 |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | 1,2 | 1,1 |
| Objętość zmian w sekwencji T2 | bd | Bd |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] | bd | Bd |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | INFB-1a SC vs INFB-1a 30 µg IM | |
| Interwencje | INFB-1a SC w dawce 44 µg TIW INFB-1a IM w dawce 30 µg QW | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 24 tyg. OI / 24 FU | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA | |
| Randomizacja | TAK; randomizacja w schemacie 1:1, przeprowadzona z użyciem programu komputerowego; stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy | |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak | |
| Kierunek badania | Prospektywny | |
| Zaślepienie | Pojedyncze (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki) | |
| Utrata z badania (%) | <p><u>INFB-1a SC:</u> 25/339 (7%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=16), wycofanie zgody (n=3), brak skuteczności leczenia (n=3), ciąża (n=2), zgon (spowodowany wypadkiem) (n=1)</p> <p><u>INFB-1a IM:</u> 21/338 (6%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=14), wycofanie zgody (n=4), utrata z okresu obserwacyjnego (n=1), brak skuteczności leczenia (n=1), utrata przed rozpoczęciem badania (n=1)</p> | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | W przypadku pacjentów utraconych z badania przed okresem obserwacji, utracone dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego były imputowane na podstawie całkowitego współczynnika proporcji pacjentów bez rzutu w okresie 24 i 48 tygodni. | |

| EVIDENCE [19] | |
|--|--|
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano podczas skringingu, w pierwszym dniu badania, co 4 tygodnie do zakończenia leczenia w 24 tygodniu oraz w 36 i 48 tygodniu. W przypadku wystąpienia rzutu lub jego objawów pacjenci zgłaszali się do ośrodka badawczego. |
| Testowana hipoteza wyjściowa | bd |
| Metoda analizy wyników | Analiza skuteczności – ITT Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku – mITT |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Europa, Kanada, USA) |
| Sponsor badania | Serono International SA |

| INCOMIN [18] | |
|---|--|
| Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-IM i IFNB-1b-SC u pacjentów z RRMS. | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18-55 lat; 2. Potwierdzone klinicznie RRMS; 3. 1–3,5 pkt w skali EDSS; 4. ≥ 2 udokumentowane rzuty w okresie ostatnich 2 lat oraz brak rzutu w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania, przy jednoczesnym braku terapii kortykosteroidami. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsza terapia IFNB oraz lekami immunosupresyjnymi i immunomodulującymi (z wyjątkiem kortykosteroidów); 2. Ciąża; 3. Laktacja; 4. Brak zgody na przyjmowanie antykoncepcji; 5. Przebyta ciężka depresja lub próba samobójcza; 6. Istotna klinicznie choroba serca, wątroby, nerek lub szpiku kostnego; |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut w okresie 24 mies.;

I-rzędowy PK oparty na badaniu MRI: odsetek pacjentów bez nowych zmian widocznych w obrazach PD-zależnych/hiperintensywnych T2-zależnych

Pozostałe PK: ARR, ARR w odniesieniu do rzutów wymagających terapii kortykosteroidami, odsetek pacjentów bez CDP24, zmiany w skali EDSS, czas do uzyskania CDP, bezpieczeństwo

Pozostałe PK oparte na badaniu MRI: odsetek pacjentów bez zmian Gd+, odsetek pacjentów bez aktywności w obrazach MRI (definiowanej jako pojawienie się nowej zmiany widocznej w obrazach PD-zależnych/hiperintensywnych T2-zależnych lub zmian Gd+, podczas okresu badania), roczna zmiana całkowitej objętości mózgu widoczna w obrazach PD-zależnych/hiperintensywnych T2-zależnych.

| Charakterystyka populacji | | |
|--|------------|------------|
| Cecha populacji | IFNB-1a-IM | IFNB-1b-SC |
| Liczba pacjentów | 92 | 96 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 38 | 31 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 34,9 (7,9) | 38,8 (7,1) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD) | bd | bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy | bd | bd |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | bd | bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 1,96 (0,7) | 1,97 (0,7) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | 48 | 58 |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (zakres) | 1 (0-3) | 0 (0-3) |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 [cm³] | bd | bd |

| INCOMIN [18] | |
|--|---|
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD) | 2,57 (1,54) 2,55 (1,79) |
| Interwencja | |
| Schemat badania | <ul style="list-style-type: none"> Ramię I: IFNB-1a-IM w dawce 30 µg QW Ramię II: IFNB-1b-SC w dawce 250 µg Q2D |
| Interwencje | IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 24 mies. OI |
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A |
| Randomizacja | TAK; randomizacja w schemacie 1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem programu komputerowego, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy i płeć, randomizacja konsekwentna |
| Ukrycie kodu alokacji | TAK; przypisanie pacjentom kodów przez neurologów koordynujących. Kody te z kolei były losowo przypisane do terapii przez statystyków nie mających dostępu do charakterystyki klinicznej pacjentów. |
| Kierunek badania | prospektywny |
| Zaślepienie | NIE; badanie otwartej próby; zaślepieniu podlegał jedynie personel oceniający wyniki MRI |
| Utrata z badania (%) | <p><u>Ramię I: IFNB-1a-IM</u>, 19/92 (21%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacji (n=4), AE (n=1), trwała aktywność choroby lub progresja (n=10), odmowa przyjmowania leczenia (n=2), ciąża (n=2)</p> <p><u>Ramię II: IFNB-1b-SC</u>, 11/96 (11%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacyjnego (n=2), AE (n=5), trwała aktywność choroby lub progresja (n=3), ciąża (n=1)</p> |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Brakujące dane dla pacjentów utraconych z okresu obserwacji były uznawane jako wyniki negatywne. |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd |
| Testowana hipoteza wyjściowa | bd |
| Metoda analizy wyników | ITT |
| Lokalizacja badania | Włochy |
| Sponsor badania | Finansowane ze źródeł Uniwersytetu Medycznego w Turynie |

Stępień 2013 [17]

Randomizowane badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności terapii z użyciem IFNB-1a-IM w porównaniu do terapii IFNB-1b-SC u pacjentów z RRMS.

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|
| 1. RRMS zdiagnozowane w oparciu o kryteria McDonald'a 2. Wynik w skali EDSS ≤ 6,5 | 1. PPMS lub SPMS 2. Inna choroba przewlekła 3. Depresja 4. Choroba wątroby, nerek, tarczycy 5. Nieprawidłowe wyniki morfologii krwi |

| Stępień 2013 [17] | | |
|--|--|-------------|
| Oceniane punkty końcowe | | |
| I-rzędowy PK: bd Pozostałe PK: bd | | |
| Charakterystyka populacji ^a | | |
| Cecha populacji | IFNB-1a-IM | IFNB-1b-SC |
| Liczba pacjentów | 20 | 18 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 35 | 28 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 32,6 (5,8) | 33,5 (34,0) |
| Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD) | Bd | bd |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy | Bd | bd |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | Bd | bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,27 (0,97) | 2,09 (0,97) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | Bd | bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | Bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2 | Bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³], średnia (SD) | Bd | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] (SD) | Bd | bd |
| Interwencja | | |
| Schemat badania | IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC | |
| Interwencje | <ul style="list-style-type: none"> Ramię I: IFNB-1a-IM w dawce 30 µg QW Ramię II: IFNB-1b-SC w dawce 250 µg co drugi dzień | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 36 mies. OI | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Randomizacja | TAK (brak opisu metody) | |
| Ukrycie kodu alokacji | Bd | |
| Kierunek badania | prospektywny | |
| Zaślepienie | Bd | |
| Utrata z badania (%) | IFNB-1a-IM: 5/20 (25%) IFNB-1b-SC: 5/18 (28%) Opis nieprawidłowy; brak wyszczególnienia przyczyn utraty | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Bd | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Bd | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Bd | |
| Metoda analizy wyników | PP (analizowano wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli badanie) | |
| Lokalizacja badania | bd (Polska) | |
| Sponsor badania | Bd | |

y) Dotyczy pacjentów, którzy ukończyli badanie

GOLDEN [28]

Randomizowane, wielośrodkowe badanie IV fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania FIN względem IFNB-1b-SC leczeniu RRMS.

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. wiek 18-60 lat; 2. RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a; 3. EDSS 0,0-5,0 pkt; 4. 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; 5. pacjenci z zaburzeniami poznawczymi potwierdzonymi podczas badań skriningowych. | <ol style="list-style-type: none"> 1. pacjenci stosujący wielotygodniową terapię IFN (IFNβ 1a/b) z niezadowolającą odpowiedzią na leczenie; 2. pacjenci z wysoce aktywnymi postaciami MS; 3. pacjenci z istotną klinicznie depresją wg DSM-IV (aktualnie lub w wywiadzie); 4. pacjenci, u których stwierdzono przewlekłą chorobę układu odpornościowego, inną niż MS (np. zespół niedoboru odporności) w wywiadzie. |
|--|---|

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe pk: zmiana wyników testów neuropsychologicznych SRT-LTS, SRT-CLTR, SPART, SDMT, PASAT 3, PASAT 2, SRT-D, SPART-D, WLJ, DKEFS.

Pozostałe pk: zmiany w obrazie MRI, jakość życia, roczna częstość rzutów, pacjenci bez rzutów, profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka populacji

| Cecha populacji | FIN | IFNB-1b-SC |
|--|-------------|------------|
| Liczba pacjentów ^a | 80 | 28 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 29 | 32 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 40,2 (9,1) | 37,6 (9,3) |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD) | 5,0 (6,7) | 4,7 (6,5) |
| Ilość rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,5 (0,8) | 1,2 (0,5) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | 52 | 46 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,8 (1,3) | 2,1 (1,1) |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | bd |
| Ilość zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD) | bd | bd |
| Ilość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) | bd | Bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD) | 10,8 (10,4) | 7,5 (7,0) |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD) | 1391 (94) | 1433 (99) |

Interwencja

| | |
|--|--|
| Schemat badania | FNG vs IFNβ1b; Układ: równoległy |
| Interwencje | FNG (Gilenya) po w dawce 0,5 mg OD vs IFNβ1b sc w dawce 250 µg EOD |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 18 mies. |

Metodyka

| | |
|------------------------------|-------------------------|
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
| Randomizacja | TAK (brak opisu metody) |
| Ukrycie kodu alokacji | niejasne |

| GOLDEN [28] | | | |
|--|---|--|---|
| Zaślepienie | <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci i lekarze: NIE • osoby oceniające wyniki: TAK | | |
| Utrata z badania (%) | <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">FIN: 9/106 (8%), opis prawidłowy Przyczyny: przerwanie z powodu AE (n=3), nieprawidłowe wyniki laboratoryjne (n=2), niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny (n=1), wycofanie zgody (n=3)</td> <td style="vertical-align: top;">IFNβ1b: 21/51 (41%); opis prawidłowy Przyczyny: przerwanie z powodu AE (n=1), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=1), niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny (n=7), wycofanie zgody (n=12)</td> </tr> </table> | FIN: 9/106 (8%), opis prawidłowy Przyczyny: przerwanie z powodu AE (n=3), nieprawidłowe wyniki laboratoryjne (n=2), niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny (n=1), wycofanie zgody (n=3) | IFNβ1b: 21/51 (41%); opis prawidłowy Przyczyny: przerwanie z powodu AE (n=1), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=1), niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny (n=7), wycofanie zgody (n=12) |
| FIN: 9/106 (8%), opis prawidłowy Przyczyny: przerwanie z powodu AE (n=3), nieprawidłowe wyniki laboratoryjne (n=2), niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny (n=1), wycofanie zgody (n=3) | IFNβ1b: 21/51 (41%); opis prawidłowy Przyczyny: przerwanie z powodu AE (n=1), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=1), niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny (n=7), wycofanie zgody (n=12) | | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | W przypadku danych utraconych uwzględniano ostatni dostępny wynik | | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA 13.1 | | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | <i>Superiority</i> | | |
| Metoda analizy wyników | Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku oraz jest dla nich dostępny ≥ 1 wyn k post-baseline); Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku). | | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Włochy i Niemcy) | | |
| Sponsor badania | Novartis Pharmaceuticals | | |

| Boiko 2018 [33] | |
|--|--|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leku GA, jego analogu (BCD-063) oraz PLC w populacji pacjentów z RRMS. | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–55 lat 2. RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2005 r., 3. Zdiagnozowanie choroby minimum 1 rok przed skringiem 4. Uzyskanie wyn ku w skali EDSS 0–5,5 pkt 5. ≥ 1 rzut choroby oraz ≥ 1 zidentyfikowana zmiana Gd+ w ciągu ostatniego roku przed skringiem 6. Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 4 tygodnie przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania. 7. Stosowanie antykoncepcji przez pacjentów w wieku reprodukcyjnym | <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnoza PPMS lub SPMS 2. Diagnoza innych chorób, które mogłyby by wpłynąć na ocenę ciężkości objawów MS |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: Ilość rzutów potwierdzonych w obrazie MRI u jednego pacjenta w ciągu roku

Pozostałe PK: punkty końcowe związane z rzutami MS (liczba rzutów); punkty końcowe związane z parametrami obrazu MRI (odsetek pacjentów z Gd+, zmiany T2); bezpieczeństwo

| Charakterystyka populacji | | | |
|---|--------------|---------------|------|
| Cecha populacji | GA (BCD-063) | GA (Copaxone) | PLC |
| Liczba pacjentów | 61 | 61 | 28 |
| Odsetek mężczyzn [%] | bd | bd | bd |
| Wiek w latach, średnia (SD) | bd | bd | bd |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD) | 5,53 | 4,45 | 4,44 |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,28 | 1,28 | 1,21 |
| Ogółem | bd | bd | bd |

| Boiko 2018 [33] | | | | |
|--|---|----|----|----|
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | Interferon | bd | bd | bd |
| | Octan glatirameru | bd | bd | bd |
| | Natalizumab | bd | bd | bd |
| | Fingolimod | bd | bd | bd |
| | Fumaran dimetylu | bd | bd | bd |
| | Inne | bd | bd | bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | | bd | bd | bd |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | | bd | bd | bd |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | | bd | bd | bd |
| Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD) | | bd | bd | bd |
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD) | | bd | bd | bd |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD) | | bd | bd | bd |
| Interwencja | | | | |
| Schemat badania | Porównanie w układzie grup równoległych BCD-063 vs GA vs PLC | | | |
| Interwencje | BCD-063 / GA podawane raz dziennie, s.c., w dawce 20 mg (pełna strzykawka) przez 48 tygodni | | | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | 48 tyg. OI | | | |
| Metodyka | | | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA | | | |
| Randomizacja | TAK, randomizacja w schemacie 2:2:1 (brak opisu metody) | | | |
| Ukrycie kodu alokacji | bd | | | |
| Kierunek badania | prospektywny | | | |
| Zaślepienie | TAK (podwójnie) | | | |
| Utrata z badania (%) | Wszystkie ramiona: 8/158 (5%), przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=3), naruszenie kryteriów włączenia/wykluczenia (n=5); naruszenie kryterium włączenia/wykluczenia (GA (Copaxone): n=2; PLC: n=3) Zaprzestanie leczenia (ogółem): BCD-063: 3/61 (5%), GA (Copaxone): 1/63 (2%) Zaprzestanie leczenia (związane ze stosowanymi lekami): BCD-063: 1/61 (1%), GA (Copaxone): 1/63 (2%) | | | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | bd | | | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd | | | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | <i>Non-inferiority</i> | | | |
| Metoda analizy wyników | mITT – w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (badanego leku, referencyjnego leku jak i PLC) | | | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Rosja) | | | |
| Sponsor badania | Biocad | | | |

DEFINE [31]

Randomizowane, wieloośrodkowe 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 | Kryteria wykluczenia |
|--|--|
| 5. wiek 18-55 lat; 6. RRMS wg kryteriów McDonald'a; 7. wyn k EDSS 0,0-5,0 pkt; 8. ≥ 1 udokumentowany rzuty MS w okresie ostatnich 12 mies. lub MRI wykazujące na ≥ 1 zmianę GD, wykonane w ciągu 6 tyg. przed randomizacją. | 9. rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub stan pacjenta niestabilny po uprzednim rzucie w momencie randomizacji; 10. 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); 11. terapia MXN lub cyklofosfamid w ciągu roku przed randomizacją; 12. terapia cyklosporyną, azatiopryną, MTX, NAT, IVIG, plazmaferezą lub cytaferzą, mykofenolanem mofetylu w ciągu 6 mies. przed randomizacją; 13. terapia IFN α/β lub GA w ciągu 3 mies. przed randomizacją. |

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy pk: Odsetek pacjentów z rzutami.

Pozostałe pk: Zmiany w obrazie MRI, roczna częstość rzutów, zmiana punktacji EDSS, profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka populacji

| Cecha populacji | DMF BID | PLC |
|--|------------|------------|
| Liczba pacjentów | 410 | 408 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 28 | 25 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 38,1 (9,1) | 38,5 (9,1) |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD) | 5,6 (5,4) | 5,8 (5,8) |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | 1,3 (0,7) | 1,3 (0,7) |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | Ogółem 40 | 42 |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 2,4 (1,3) | 2,5 (1,2) |
| Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD) | 1,2 (3,3) | 1,6 (3,4) |

Interwencja

| | |
|--|--|
| Schemat badania | Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: DMF vs PLC przez 48 tyg. |
| Interwencje | DMF po w dawce 240 mg BID PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu | OI 48 tyg. / 2 lata |

Metodyka

| | |
|------------------------------|--|
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
| Randomizacja | TAK (IVRS ze stratyfikacją) |
| Ukrycie kodu alokacji | TAK |
| Kierunek badania | Prospektywne |
| Zaślepienie | <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci i lekarze: TAK • osoby oceniające wyniki: TAK PLC imitujące ocenianą interwencję |

| DEFINE [31] | |
|--|--|
| Utrata z badania (%) | DMF BID: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <1%, Przerwanie terapii: 31%, Przerwanie badania: 23%. PLC: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <1%, Przerwanie terapii: 35%, Przerwanie badania: 22%. |
| Opis utraty pacjentów z badania prawidłowy | |
| Metodyka implementacji danych utraconych | bd |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | MedDRA 13.1 |
| Testowana hipoteza wyjściowa | <i>Superiority</i> |
| Metoda analizy wyników | mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku) |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (międzynarodowe) |
| Sponsor badania | Biogen Idec |

Badanie miało 3 ramiona (DMF BID vs DMF TID vs PLC), ze względu na zakres analizy uwzględniono dwa z nich (opisane w tabeli powyżej)

B.2. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

B.2.1. Jednostkowe wyniki badań włączonych do analizy klinicznej

B.2.1.1 Analiza skuteczności

Tabela 44.
Roczna częstość rzutów (ARR)

| Badanie | OI (mies.) | Ramię | n | ARR |
|----------------|------------|------------|-----|--------------------|
| | | | | Estymator [95% CI] |
| EVIDENCE | 12 | IFNB-1a-IM | 338 | 0,64 |
| | | IFNB-1a-SC | 339 | 0,54 |
| MSCRG | 24 | IFNB-1a-IM | 158 | 0,67 |
| | | PLC | 143 | 0,82 |
| BRAVO | 24 | IFNB-1a-IM | 447 | 0,26 |
| | | PLC | 450 | 0,34 |
| FREEDOMS | 24 | FIN | 425 | 0,18 [0,15; 0,22] |
| | | PLC | 418 | 0,40 [0,34; 0,47] |
| FREEDOMS 2 | 24 | FIN | 358 | 0,21 [0,17; 0,25] |
| | | PLC | 355 | 0,40 [0,34; 0,48] |
| TRANSFORMS | 12 | IFNB-1a-IM | 431 | 0,33 [0,26; 0,42] |
| | | FIN | 429 | 0,16 [0,12; 0,21] |
| DECIDE | 36 | IFNB-1a-IM | 922 | 0,39 [0,35; 0,44] |
| | | DAC | 919 | 0,22 [0,19; 0,24] |
| SELECT | 13 | DAC | 201 | 0,21 [0,16; 0,29] |
| | | PLC | 196 | 0,46 [0,37; 0,57] |
| CombiRX | 36 | IFNB-1a-IM | 250 | 0,16 |
| | | GA | 259 | 0,11 |
| Calabrese 2012 | 24 | IFNB-1a-SC | 46 | 0,4 |
| | | IFNB-1a-IM | 47 | 0,5 |
| | | GA | 48 | 0,5 |
| BEYOND | 24 | IFNB-1b-SC | 897 | 0,36 |
| | | GA | 448 | 0,34 |
| IFNB-MS | 60 | IFNB-1b-SC | 124 | 1,12 |
| | | PLC | 123 | 0,78 |
| INCOMIN | 24 | IFNB-1a-IM | 92 | 0,7 |
| | | IFNB-1b-SC | 96 | 0,5 |

| Badanie | OI (mies.) | Ramię | n | ARR Estymator [95% CI] |
|----------------|------------|------------|-----|---------------------------|
| REGARD | 24 | IFNB1a-SC | 386 | 0,30 |
| | | GA | 378 | 0,29 |
| Stepien 2013 | 36 | IFNB-1a-IM | 20 | 0,35 |
| | | IFNB-1b-SC | 18 | 0,43 |
| TEMSO | 24 | TERI | 358 | 0,37 (0,31–0,44) |
| | | PLC | 363 | 0,54 (0,47–0,62) |
| TENERE | 24 | IFNB-1a-SC | 104 | 0,22 (0,11–0,42) |
| | | TERI | 111 | 0,26 (0,15–0,44) |
| TOWER | 38 | TERI | 370 | 0,32 (0,27–0,38) |
| | | PLC | 388 | 0,50 (0,43–0,58) |
| Copolymer 1 MS | 24 | GA | 125 | 0,59 |
| | | PLC | 126 | 0,84 |
| GOLDEN | 18 | IFNB-1b-SC | 47 | 0,39 |
| | | FIN | 104 | 0,12 |
| Boiko 2018 | 12 | GA | 61 | 0,18 |
| | 12 | PLC | 28 | 0,25 |

Tabela 45.
Progresja niesprawności

| Badanie | OI (mies.) | Ramię | n/N (%) | HR [CI 95%] ^a |
|--------------|------------|------------|----------------|--------------------------|
| CDP12 | | | | |
| EVIDENCE | 12 | IFNB-1a-IM | 49/338 (14,5) | 0,87 [0,58; 1,31] |
| | | IFNB-1a-SC | 43/339 (12,7) | |
| BRAVO | 24 | IFNB-1a-IM | 47/447 (10,5) | 0,74 [0,51; 1,09] |
| | | PLC | 60/450 (13,3) | |
| FREEDOMS I | 24 | FIN | 75/425 (17,6) | 0,70 [0,52; 0,96] |
| | | PLC | 101/418 (24,2) | |
| FREEDOMS II | 24 | FIN | 91 /358 (25,3) | 0,83 [0,61; 1,12] |
| | | PLC | 103/355 (29,0) | |
| TRANSFORMS | 12 | IFNB-1a-IM | 25/429 (5,9) | - |
| | | FIN | 34/431 (7,9) | |
| DECIDE | 36 | IFNB-1a-IM | 20/922 (2,2) | 0,84 [0,66; 1,07] |
| | | DAC | 16/919 (1,7) | |
| SELECT | 13 | DAC | 11/201 (5,5) | 0,43 [0,21; 0,88] |
| | | PLC | 25/196 (12,6)* | |

| Badanie | OI (mies.) | Ramię | n/N (%) | HR [CI 95%] ^a |
|----------------|------------|------------|---------------|--------------------------------|
| Copolymer 1 MS | 24 | GA | 26/125 (20,8) | - |
| | | PLC | 36/126 (28,8) | |
| PRISMS | 24 | IFNB-1a-SC | bd | 62 [0,43; 0,91] ^p |
| | | PLC | | |
| CDP24 | | | | |
| EVIDENCE | 12 | IFNB-1a-IM | 28/338 (8,3) | 0,70 [0,39; 1,25] |
| | | IFNB-1a-SC | 20/338 (5,9) | |
| MSCRG | 24 | IFNB-1a-IM | 35/158 (21,9) | - |
| | | PLC | 50/143 (21,9) | |
| BRAVO | 24 | IFNB-1a-IM | 35/447 (8) | 0,73 [0,47; 1,14] |
| | | PLC | 46/450 (10) | |
| FREEDOMS I | 24 | FIN | 53/425 (12) | 0,63 [0,44; 0,90] |
| | | PLC | 79/418 (19) | |
| FREEDOMS II | 24 | FIN | 49/358 (13,8) | 0,72 [0,48; 1,07] |
| | | PLC | 60/335 (17,8) | |
| DECIDE | 36 | IFNB-1a-IM | 166/922 (18) | 0,73 [0,55; 0,98] |
| | | DAC | 119/919 (13) | |
| SELECT | 13 | DAC | 5/201 (2,6) | 0,24 [0,09; 0,63] ^a |
| | | PLC | 22/196 (11) | |
| CombiRX | 36 | IFNB-1a-IM | 52/241 (21,6) | - |
| | | GA | 61/246 (24,8) | |
| CONFIRM | 24 | GA | 38/350 (10,8) | 0,87 (0,55; 1,38) |
| | | PLC | 45/363 (12,5) | |
| REGARD | 24 | IFNB-1a-SC | 45/356 (11,7) | - |
| | | GA | 33/378 (8,7) | |

a) Dana pochodzi z ChPL Zinbryta [74]

Tabela 46.
Odsetki pacjentów przerywających leczenie

| Badanie | Ramię | n/N (%) |
|-------------|------------|----------------|
| OPERA I | OKR | 44/410 (10,7) |
| | IFNB-1a-SC | 71/411 (17,3) |
| OPERA II | OKR | 57/417 (13,7) |
| | IFNB-1a-SC | 98/418 (23,4) |
| FREEDOMS I | FIN | 80/425 (18,8) |
| | PLC | 115/418 (27,5) |
| FREEDOMS II | FIN | 116/358 (32,4) |

| Badanie | Ramię | n/N (%) |
|----------------|------------|----------------|
| | PLC | 123/355 (34,6) |
| TRANSFORMS | FIN | 31/429 (7,2) |
| | IFNB-1a-IM | 45/431 (10,4) |
| SELECT | DAC | 19/208 (9,1) |
| | PLC | 18/204 (8,8) |
| DECIDE | DAC | 266/919 (28,9) |
| | IFNB-1a-IM | 278/922 (30,2) |
| Copolymer 1 MS | GA | 19/125 (15,2) |
| | PLC | 17/126 (13,5) |
| MSCRG | IFNB-1a-IM | 14/158 (8,9) |
| | PLC | 9/143 (6,3) |
| EVIDENCE | IFNB-1a-SC | 25/339 (7,4) |
| | IFNB-1a-IM | 21/338 (6,2) |
| BEYOND | IFNB-1b-SC | 104/888 (11,7) |
| | GA | 71/445 (16,0) |
| TEMPO | TERI | 95/358 (26,5) |
| | PLC | 104/363 (28,7) |
| TENERE | IFNB-1a-SC | 30/104 (28,8) |
| | TERI | 22/111 (19,8) |
| TOWER | TERI | 126/370 (34,1) |
| | PLC | 125/388 (32,2) |
| CONFIRM | GA | 86/350 (26,4) |
| | PLC | 129/363 (35,5) |
| IFBN-MS | IFNB-1b-SC | 24/124 (19,4) |
| | PLC | 23/123 (18,7) |
| REGARD | IFNB-1a-SC | 80/386 (20,7) |
| | GA | 51/378 (13,5) |
| INCOMIN | IFNB1a-IM | 15/92 (16,3) |
| | IFNB-1b-SC | 9/96 (9,4) |
| Boiko 2018 | GA | 1/63 (1,6) |
| | PLC | 0/31 (0) |

B.2.1.2 Analiza bezpieczeństwa

Tabela 47.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa OKR

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNH/NNH/RD [95% CI] |
|--|----------------|----------------------------|----------------------|----------------------------------|
| Infekcja ogółem | | | | |
| OPERA I | 232/408 (56,9) | 222/409 (54,3) | 1,11 [0,84; 1,46] | RD = 0,03 [-0,04; 0,09] |
| OPERA II | 251/417 (60,2) | 219/417 (52,5) | 1,37 [1,04; 1,80] | RD = 0,08 [0,01; 0,14] |
| Metaanaliza | 483/825 (58,5) | 441/826 (53,4) | 1,23 [1,01; 1,50] | NNH = 19 [10; 259] |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | | | | |
| OPERA I | 59/408 (14,5) | 35/409 (8,6) | 1,81 [1,16; 2,81] | NNH = 16 [9; 64] |
| OPERA II | 66/417 (15,8) | 52/417 (12,5) | 1,32 [0,89; 1,95] | RD = 0,03 [-0,01; 0,08] |
| Metaanaliza | 125/825 (15,2) | 87/826 (10,5) ^a | 1,52 [1,13; 2,03] | NNH = 21 [12; 71] |
| Infekcje dróg moczowych | | | | |
| OPERA I | 52/408 (12,7) | 57/409 (13,9) | 0,90 [0,60; 1,35] | RD = -0,01 [-0,06; 0,03] |
| OPERA II | 44/417 (10,6) | 43/417 (10,3) | 1,03 [0,66; 1,60] | RD = 0,002 [-0,04; 0,04] |
| Metaanaliza | 96/825 (11,6) | 100/826 (12,1) | 0,96 [0,71; 1,29] | RD = -0,005 [-0,04; 0,03] |
| Odsetek pacjentów z min. 1 reakcją związaną z infuzją | | | | |
| OPERA I | 126/408 (30,9) | 30/409 (7,3) | 5,64 [3,68; 8,65] | NNH = 4 [3; 5] |
| OPERA II | 157/417 (37,6) | 50/417 (12) | 4,43 [3,11; 6,33] | NNH = 3 [3, 4] |
| Metaanaliza | 283/825 (34,3) | 80/826 (9,7) ^f | 4,87 [3,71; 6,39] | NNH= 4 [3; 4] |
| Odsetek pacjentów z reakcją związaną z infuzją stopnia 3. | | | | |
| OPERA I | 14/408 (0,2) | 0/409 (0) | 30,10 [1,79; 506,33] | NNH=29 [19; 62] |
| OPERA II | 6/417 (0) | 1/417 (0) | 6,07 [0,73; 50,67] | RD = 0,01 [-0,00; 0,02] |

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNT/NNH/RD [95% CI] |
|---|----------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Metaanaliza | 20/825 2,4) | 1/826 (<1) ^a | 20,50 [2,74; 153,08] | NNH=43 [29; 81] |
| Odsetek pacjentów z reakcją związaną z infuzją stopnia 4. | | | | |
| OPERA I | 1/408 (0,2) | 0/409 (0) | 3,01 [0,12; 74,22] | RD = 0,002 [-0,004; 0,009] |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | nd | nd |
| Metaanaliza | 1/825 (<0,1) | 0/826 (0) | 3,01 [0,12; 73,93] | RD=0,001 [-0,002; 0,005] |
| Infekcja lub zarażenie wg. klasyfikacji układów i narządów | | | | |
| OPERA I | 231/408 (56,6) | 216/409 (52,8) | 1,17 [0,89; 1,54] | RD = 0,04 [-0,03; 0,11] |
| OPERA II | 251/417 (60,2) | 217/417 (52,0) | 1,39 [1,06; 1,83] | NNH = 12 [6; 69] |
| Metaanaliza | 482/825 (58,4) | 433/826 (52,4) | 1,28 [1,05; 1,55] | NNH = 16 [9; 81] |
| Zakażenie wirusem z rodziny herpes | | | | |
| OPERA I | bd | bd | bd | bd |
| OPERA II | bd | bd | bd | bd |
| Metaanaliza | 49/825 (5,9) | 28/826 (3,4) | 1,80 [1,12; 2,89] | NNH = 39 [21; 192] |
| Zakażenie wirusem półpaśca ogółem | | | | |
| OPERA I | 9/408 (2,2) | 4/409 (1,0) | 2,28 [0,70; 7,48] | RD = 0,01 [-0,005; 0,03] |
| OPERA II | 8/417 (1,9) | 4/417 (1,0) | 2,02 [0,60; 6,76] | RD = 0,01 [-0,01; 0,03] |
| Metaanaliza | 17/825 (2,0) | 8/826 (1,0) | OR = 2,15 [0,92; 5,01] | RD = 0,01 [-0,001; 0,023] |
| Zakażenie wirusem półpaśca stopnia 3. | | | | |
| OPERA I | 0/408 | 0/409 | n/d | n/d |
| OPERA II | 0/417 | 0/417 | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 0/825 | 0/826 | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem półpaśca stopnia 4. | | | | |

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNT/NNH/RD [95% CI] |
|---|----------------|-----------------------|--------------------|----------------------------|
| OPERA I | 0/408 | 0/409 | n/d | n/d |
| OPERA II | 0/417 | 0/417 | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 0/825 | 0/826 | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej ogółem | | | | |
| OPERA I | 4/408 (1,0) | 1/409 (0,2) | 4,04 [0,45; 36,60] | RD = 0,01 [-0,003; 0,02] |
| OPERA II | 3/417 (0,7) | 1/417 (0,2) | 3,01 [0,31; 29,10] | RD = 0,005 [-0,005; 0,01] |
| Metaanaliza | 7/825 (0,8) | 2/826 (0,2) | 3,53 [0,73; 17,02] | RD = 0,01 [-0,001; 0,01] |
| Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej stopnia 3. | | | | |
| OPERA I | 1/408 (0,2) | 0/409 (0) | 3,01 [0,12; 74,22] | RD = 0,002 [-0,004; 0,009] |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 1/825 (0,1) | 0/826 (0) | 3,01 [0,12; 73,93] | RD = 0,001 [-0,002; 0,005] |
| Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej stopnia 4. | | | | |
| OPERA I | 0/408 (0) | 0/409 (0) | n/d | n/d |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki wargowej ogółem | | | | |
| OPERA I | 9/408 (2,2) | 8/409 (2,0) | 1,13 [0,43; 2,96] | RD = 0,002 [-0,02; 0,02] |
| OPERA II | 15/417 (3,6) | 9/417 (2,2) | 1,69 [0,73; 3,91] | RD = 0,01 [-0,01; 0,04] |
| Metaanaliza | 24/825 (2,9) | 17/826 (2) | 1,42 [0,76; 2,67] | RD = 0,01 [-0,01; 0,02] |
| Zakażenie wirusem opryszczki wargowej stopnia 3. | | | | |
| OPERA I | 0/408 (0) | 0/409 (0) | n/d | n/d |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNT/NNH/RD [95% CI] |
|---|----------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------|
| Metaanaliza | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki wargowej stopnia 4. | | | | |
| OPERA I | 0/408 (0) | 0/409 (0) | n/d | n/d |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych ogółem | | | | |
| OPERA I | 1/408 (0,2) | 0/409 (0) | 3,01 [0,12; 74,22] | RD = 0,002 [-0,004; 0,009] |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 1/825 (0,1) | 0/826 (0) | 3,01 [0,12; 73,93] | RD = 0,001 [-0,002; 0,005] |
| Zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych stopnia 3 | | | | |
| OPERA I | 0/408 (0) | 0/409 (0) | n/d | n/d |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych stopnia 4. | | | | |
| OPERA I | 0/408 (0) | 0/409 (0) | n/d | n/d |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki oka ogółem | | | | |
| OPERA I | 0/408 (0) | 1/409 (0,2) | 0,33 [0,01; 8,21] | RD = -0,002 [-0,009; 0,004] |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 0/825 (0) | 1/826 (0,1) | 0,33 [0,01; 8,19] | RD = -0,001 [-0,005; 0,002] |
| Zakażenie wirusem opryszczki oka stopnia 3. | | | | |

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNT/NNH/RD [95% CI] |
|--|----------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------|
| OPERA I | 0/408 (0) | 0/409 (0) | n/d | n/d |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Zakażenie wirusem opryszczki oka stopnia 4. | | | | |
| OPERA I | 0/408 (0) | 0/409 (0) | n/d | n/d |
| OPERA II | 0/417 (0) | 0/417 (0) | n/d | n/d |
| Metaanaliza | 0/825 (0) | 0/826 (0) | n/d | n/d |
| Nowotwór | | | | |
| OPERA I | 3/408 (0,7) | 1/409 (0,2) | 3,02 [0,31; 29,18] | RD = 0,005 [-0,005; 0,01] |
| OPERA II | 1/417 (0,2) | 1/417 (0,2) | 1,00 [0,06; 16,04] | RD= 0,00 [-0,01; 0,01] |
| Metaanaliza | 4/825 (0,5) | 2/826 (0,2) | 1,94 [0,34; 11,24] | RD = 0,002 [-0,004; 0,007] |
| Zgon | | | | |
| OPERA I | 0/408 (0) | 1/409 (0,2) | 0,33 [0,01; 8,21] | RD = -0,002 [-0,009; 0,004] |
| OPERA II | 1/417 (0,2) | 1/417 (0,2) | 1,00 [0,06; 16,04] | RD = 0,00 [-0,01; 0,01] |
| Metaanaliza | 1/825 (0,1) | 2/826 (0,2) | 0,62 [0,08; 5,09] | RD = -0,001 [-0,006; 0,004] |
| Ciężka infekcja lub zarażenie | | | | |
| OPERA I | 5/408 (1,2) | 12/409 (2,9) | 0,41 [0,14; 1,18] | RD = -0,02 [-0,04; 0,002] |
| OPERA II | 6/417 (1,4) | 12/417 (2,9) | 0,49 [0,18; 1,33] | RD = -0,01 [-0,03; 0,01] |
| Metaanaliza | 11/825 (1,3) | 24/826 (2,9) | 0,45 [0,22; 0,93] | NNT = 64 [34; 533] |
| Zapalenie nosogardzieli | | | | |
| OPERA I | 43/408 (10,5) | 43/409 (10,5) | 1,00 [0,64; 1,57] | RD = 0,0003 [-0,04; 0,04] |
| OPERA II | 79/417 (18,9) | 41/417 (9,8) | 2,14 [1,43; 3,21] | NNH = 10 [7; 22] |

| Badanie | OKR n/N (%) | IFNB-1a-SC n/N (%) | OR [95% CI] | NNT/NNH/RD [95% CI] |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------------------|
| Metaanaliza | 122/825 (14,8) ^e | 84/826 (10,2) | 1,53 [1,14; 2,06] | NNH = 21 [12; 69] |
| Ból głowy | | | | |
| OPERA I | 33/408 (8,1) | 54/409 (13,2) | 0,58 [0,37; 0,91] | NNT=19 [10; 111] |
| OPERA II | 60/417 (14,4) | 70/417 (16,8) | 0,83 [0,57; 1,21] | RD = -0,02 [-0,07; 0,03] |
| Metaanaliza | 93/825 (11,3) | 124/826 (15,0) ^b | 0,72 [0,54; 0,96] | NNT = 27 [15; 207] |
| Zmęczenie | | | | |
| OPERA I | 21/408 (5,1) | 28/409 (6,8) | 0,74 [0,41; 1,32] | RD = -0,02 [-0,05; 0,02] |
| OPERA II | 43/417 (10,3) | 36/417 (8,6) | 1,22 [0,76; 1,94] | RD = 0,02 [-0,02; 0,06] |
| Metaanaliza | 64/825 (7,9) | 64/826 (7,7) ^c | 1,00 [0,70; 1,44] | RD = 0,0001 [-0,03; 0,03] |
| Objawy grypopodobne | | | | |
| OPERA I | 15/408 (3,7) | 85/409 (20,8) | 0,15 [0,08; 0,26] | NNT = 6 [5; 8] |
| OPERA II | 23/417 (5,5) | 92/417 (22,1) | 0,21 [0,13; 0,33] | NNT = 7 [5; 9] |
| Metaanaliza | 38/825 (4,6) | 177/826 (21,4) | 0,18 [0,12; 0,26] | NNT = 6 [6; 8] |
| Rumień w miejscu podania | | | | |
| OPERA I | 0/408 (0) | 74/409 (18,1) | 0,01 [0,0003; 0,09] | NNT = 6 [5; 7] |
| OPERA II | 1/417 (0,2) | 53/417 (12,7) | 0,02 [0,002; 0,12] | NNT = 9 [7; 11] |
| Metaanaliza | 1/825 (<0,1) | 127/826 (15,4) ^d | 0,01 [0,001; 0,05] | NNT = 7 [6; 8] |

W publikacji podano zaktualizowane, skumulowane wyniki:

- a) 88/826 (10,6)
- b) 125/826 (15,2)
- c) 65/826 (7,9)
- d) 129/826 (15,6)
- e) 123/825 (14,9)
- f) 82/826
- g) 2/826 (<1)
- h) 25/825 (3,0)

Tabela 48
Szczegółowe wyniki dla porównania profilu bezpieczeństwa FIN

| Punkt końcowy | TRANSFORMS | FREEDOMS I | FREEDOMS II | Ogółem |
|---|----------------|----------------|----------------|------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| AE ogółem | 369/429 (86,0) | 401/425 (94,4) | 350/358 (97,8) | 1120/1212 (92,4) |
| AE prowadzące do przerwania terapii | 24/429 (5,6) | 32/425 (7,5) | 66/358 (18,4) | 122/1212 (10,1) |
| SAE | 30/429 (7,0) | 43/425 (10,1) | 53/358 (14,8) | 126/1212 (10,4) |
| Zgon | 0/429 (0) | 0/425 (0) | 0/358 (0) | 0/1212 (0) |
| AE z podziałem na poszczególne zdarzenia^a | | | | |
| Nowotwór | 28/429 (6,5) | bd | bd | 28/429 (6,5) |
| Infekcja ogółem | bd | bd | 263/358 (73,5) | 263/358 (73,5) |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 31/429 (7,2) | 212/425 (49,9) | 87/358 (24,3) | 330/1212 (27,2) |
| Zapalenie nosogardzieli | 88/429 (20,5) | 115/425 (27,1) | 84/358 (23,5) | 287/1212 (23,7) |
| Zapalenie zatok | bd | 28/425 (6,6) | 57/358 (15,9) | 85/783 (10,9) |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych | bd | 41/425 (9,6) | 38/358 (10,6) | 79/783 (10,1) |
| Grypa | 29/429 (6,8) | 55/425 (12,9) | 35/358 (9,8) | 119/1212 (9,8) |
| Objawy grypopodobne | 15/429 (3,5) | bd | bd | 15/429 (3,5) |
| Infekcja dróg moczowych | 26/429 (6,1) | 34/425 (8,0) | 53/358 (14,8) | 113/1212 (9,3) |
| Zakażenie wirusem z rodziny herpes | 9/429 (2,1) | 37/425 (8,7) | 30/358 (8,4) | 76/1212 (6,3) |
| Ból głowy | 99/429 (23,1) | 107/425 (25,2) | 83/358 (23,2) | 289/1212 (23,8) |
| Zawroty głowy | 24/429 (5,6) | 31/425 (7,3) | 37/358 (10,3) | 92/1212 (7,6) |
| Zmęczenie | 44/429 (10,3) | 48/425 (11,3) | bd | 92/854 (10,8) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem | bd | bd | 155/358 (43,3) | 155/358 (43,3) |
| Biegunka | 32/429 (7,5) | 50/425 (11,8) | 49/358 (13,7) | 131/1212 (10,8) |
| Nudności | 40/429 (9,3) | 38/425 (8,9) | 63/358 (17,6) | 141/1212 (11,6) |

| Punkt końcowy | TRANSFORMS | FREEDOMS I | FREEDOMS II | Ogółem |
|---|-------------------|---------------|----------------|----------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego ogółem | bd | bd | 136/358 (38,0) | 136/358 (38,0) |
| Ból pleców | 26/429 (6,1) | 50/425 (11,8) | 29/358 (8,1) | 105/1212 (8,7) |
| Ból kończyn | 21/429 (4,9) | 28/425 (6,6) | 44/358 (12,3) | 93/1212 (7,7) |
| Ból stawów | 12/429 (2,8) | 30/425 (7,1) | 30/358 (8,4) | 72/1212 (5,9) |
| Zaburzenia układu oddechowego ogółem | bd | bd | 149/358 (41,6) | 149/358 (41,6) |
| Kaszel | 20/429 (4,7) | 43/425 (10,1) | 52/358 (14,5) | 115/1212 (9,5) |
| Zaburzenia psychiczne ogółem | bd | bd | 78/358 (21,8) | 78/358 (21,8) |
| Depresja | 21/429 (4,9) | 33/425 (7,8) | 29/358 (8,1) | 83/1212 (6,8) |
| Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego | bd | bd | 42/358 (11,7) | 42/358 (11,7) |
| Nadciśnienie | 16/429 (3,7) | 26/425 (6,1) | 32/358 (8,9) | 74/1212 (6,1) |
| Limfopenia | 1/429 (0,2) | 15/425 (3,5) | 27/358 (7,5) | 43/1212 (3,5) |
| Nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby | bd | 67/425 (15,8) | bd | 67/425 (15,8) |
| Zwiększone stężenie ALT | 28/429 (6,5) | bd | 29/358 (8,1) | 57/787 (7,2) |
| Zaburzenia pracy serca | bd | bd | 43/358 (12,0) | 43/358 (12,0) |
| SAE z podziałem na poszczególne zdarzenia | | | | |
| Infekcje ogółem | bd | bd | 11/358 (3,1) | 11/358 (3,1) |
| Zakażenie wirusem z rodziny herpes | 1/429 (0,2) | bd | bd | 1/429 (0,2) |
| Zaburzenia pracy serca | bd | bd | 3/358 (0,8) | 3/358 (0,8) |
| Bradykardia/bradykardia zatokowa | 2/429 (0,5) | 4/425 (0,9) | 0/358 (0) | 6/1212 (0,5) |
| Blok przedsionkowo-komorowy | 1. stopnia | 1/429 (0,2) | bd | 1/429 (0,2) |
| | 2. stopnia | 1/429 (0,2) | bd | 1/429 (0,2) |

| Punkt końcowy | TRANSFORMS | FREEDOMS I | FREEDOMS II | Ogółem |
|---|-------------|-------------|--------------|---------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Nowotwór | bd | bd | 13/358 (3,6) | 13/358 (3,6) |
| Rak podstawnokomórkowy | 3/429 (0,7) | 4/425 (0,9) | 10/358 (2,8) | 17/1212 (1,4) |
| Rak płaskonabłonkowy | bd | bd | 1/358 (0,3) | 1/358 (0,3) |
| Rak piersi | 2/429 (0,5) | 0/425 (0) | bd | 2/854 (0,2) |
| Czerniak | 3/429 (0,7) | 0/425 (0) | bd | 3/854 (0,4) |
| Rak tarczycy | bd | bd | 1/358 (0,3) | 1/358 (0,3) |
| Zaburzenia układu nerwowego | bd | bd | 9/358 (2,5) | 9/358 (2,5) |
| Rzut MS | bd | 4/425 (0,9) | 1/358 (0,3) | 5/783 (0,6) |
| Omdlenia | bd | bd | 2/358 (0,6) | 2/358 (0,6) |
| Migrena | bd | bd | 1/358 (0,3) | 1/358 (0,3) |
| Konwulsje | bd | bd | 3/358 (0,8) | 3/358 (0,8) |
| Ból w klatce piersiowej (w tym niekardiologiczny) | bd | 4/425 (0,9) | 2/358 (0,6) | 6/783 (0,8) |
| Obrzęk płamki żółtej | bd | 0/425 (0) | 1/358 (0,3) | 1/783 (0,1) |
| Epizod dużej depresji | bd | bd | 1/358 (0,3) | 1/358 (0,3) |
| Ból brzucha | bd | bd | 2/358 (0,6) | 2/358 (0,6) |
| Aborcja | bd | 0/425 (0) | 1/358 (0,3) | 1/783 (0,1) |
| Ból pleców | bd | 2/425 (0,5) | bd | 2/425 (0,5) |
| Infekcja dróg moczowych | bd | 2/425 (0,5) | bd | 2/425 (0,5) |

i) Raportowane u co najmniej 10% pacjentów w ramieniu, gdzie stosowano aktywną interwencję; z wyjątkiem nowotworów

B.2.2. Szczegółowe wyniki analizy MTC- wariant podstawowy

B.2.2.1 ARR

Tabela 49.
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

| | PLC | DAC | FING | GA | IFNB-1a-IM | OKR | IFNB-1a-SC |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 2,18 [1,905; 2,504] | 2,136 [1,885; 2,427] | 1,492 [1,303; 1,712] | 1,196 [1,08; 1,332] | 2,718 [2,111; 3,536] | 1,452 [1,182; 1,793] |
| DAC | 0,459 [0,399; 0,525] | DAC | 0,979 [0,822; 1,169] | 0,684 [0,572; 0,818] | 0,549 [0,498; 0,604] | 1,249 [0,969; 1,614] | 0,666 [0,543; 0,816] |
| FING | 0,468 [0,412; 0,531] | 1,021 [0,855; 1,216] | FING | 0,698 [0,581; 0,839] | 0,56 [0,482; 0,653] | 1,274 [0,962; 1,691] | 0,68 [0,537; 0,861] |
| GA | 0,67 [0,584; 0,768] | 1,462 [1,222; 1,749] | 1,432 [1,192; 1,72] | GA | 0,802 [0,687; 0,935] | 1,824 [1,381; 2,427] | 0,974 [0,769; 1,236] |
| IFNB-1a-IM | 0,836 [0,751; 0,926] | 1,823 [1,657; 2,007] | 1,786 [1,532; 2,076] | 1,247 [1,069; 1,455] | IFNB-1a-IM | 2,274 [1,8; 2,886] | 1,214 [1,014; 1,453] |
| OKR | 0,368 [0,283; 0,474] | 0,801 [0,62; 1,032] | 0,785 [0,592; 1,039] | 0,548 [0,412; 0,724] | 0,44 [0,346; 0,556] | OKR | 0,534 [0,457; 0,62] |
| IFNB-1a-SC | 0,688 [0,558; 0,846] | 1,501 [1,225; 1,842] | 1,471 [1,161; 1,863] | 1,027 [0,809; 1,3] | 0,824 [0,688; 0,986] | 1,874 [1,614; 2,189] | IFNB-1a-SC |

Tabela 50.
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

| | PLC | DAC | FING | GA | IFNB-1a-IM | OKR | IFNB-1a-SC |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 2,166 [1,771; 2,636] | 2,138 [1,824; 2,518] | 1,498 [1,259; 1,802] | 1,184 [1,031; 1,353] | 2,718 [1,963; 3,701] | 1,447 [1,113; 1,918] |
| DAC | 0,462 [0,379; 0,565] | DAC | 0,989 [0,78; 1,265] | 0,693 [0,542; 0,899] | 0,548 [0,46; 0,647] | 1,258 [0,894; 1,739] | 0,669 [0,506; 0,878] |
| FING | 0,468 [0,397; 0,548] | 1,011 [0,791; 1,282] | FING | 0,701 [0,553; 0,886] | 0,554 [0,456; 0,665] | 1,265 [0,89; 1,779] | 0,675 [0,502; 0,92] |
| GA | 0,668 [0,555; 0,794] | 1,444 [1,112; 1,846] | 1,427 [1,129; 1,807] | GA | 0,789 [0,64; 0,961] | 1,816 [1,263; 2,545] | 0,966 [0,712; 1,287] |
| IFNB-1a-IM | 0,844 [0,739; 0,97] | 1,826 [1,546; 2,176] | 1,805 [1,504; 2,193] | 1,268 [1,041; 1,562] | IFNB-1a-IM | 2,3 [1,719; 3,062] | 1,221 [0,982; 1,515] |
| OKR | 0,368 [0,27; 0,509] | 0,795 [0,575; 1,118] | 0,79 [0,562; 1,123] | 0,551 [0,393; 0,792] | 0,435 [0,327; 0,582] | OKR | 0,531 [0,442; 0,644] |
| IFNB-1a-SC | 0,691 [0,522; 0,899] | 1,495 [1,139; 1,978] | 1,482 [1,087; 1,993] | 1,035 [0,777; 1,405] | 0,819 [0,66; 1,018] | 1,882 [1,552; 2,265] | IFNB-1a-SC |

B.2.2.2 CDP12

Tabela 51.
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

| | PLC | DAC | FING | IFNB-1a-IM | IFNB-1a-SC | OKR |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 1.61 [1.137; 2.279] | 1.367 [1.115; 1.675] | 1.298 [0.97; 1.735] | 1.599 [1.1; 2.325] | 2.659 [1.654; 4.276] |
| DAC | 0.621 [0.439; 0.879] | DAC | 0.849 [0.584; 1.233] | 0.806 [0.64; 1.015] | 0.993 [0.597; 1.654] | 1.652 [0.917; 2.974] |
| FING | 0.732 [0.597; 0.897] | 1.178 [0.811; 1.712] | FING | 0.949 [0.691; 1.304] | 1.17 [0.764; 1.792] | 1.946 [1.16; 3.263] |
| IFNB-1a-IM | 0.771 [0.576; 1.031] | 1.241 [0.985; 1.563] | 1.053 [0.767; 1.446] | i IFNB-1a-IM | 1.232 [0.768; 1.978] | 2.049 [1.175; 3.573] |
| IFNB-1a-SC | 0.625 [0.43; 0.909] | 1.007 [0.605; 1.676] | 0.855 [0.558; 1.309] | 0.811 [0.506; 1.302] | IFNB-1a-SC | 1.663 [1.24; 2.23] |
| OKR | 0.376 [0.234; 0.605] | 0.605 [0.336; 1.09] | 0.514 [0.306; 0.862] | 0.488 [0.28; 0.851] | 0.601 [0.448; 0.806] | OKR |

Tabela 52.
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

| | PLC | DAC | FING | IFNB-1a-IM | IFNB-1a-SC | OKR |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 1.691 [0.936; 3.055] | 1.391 [0.93; 2.083] | 1.304 [0.808; 2.102] | 1.594 [0.813; 3.126] | 2.65 [1.149; 6.114] |
| DAC | 0.591 [0.327; 1.069] | DAC | 0.823 [0.427; 1.585] | 0.771 [0.459; 1.294] | 0.943 [0.385; 2.305] | 1.568 [0.564; 4.357] |
| FING | 0.719 [0.48; 1.076] | 1.215 [0.631; 2.34] | FING | 0.937 [0.556; 1.58] | 1.145 [0.524; 2.504] | 1.905 [0.756; 4.797] |
| IFNB-1a-IM | 0.767 [0.476; 1.237] | 1.297 [0.773; 2.177] | 1.067 [0.633; 1.8] | IFNB-1a-IM | 1.223 [0.535; 2.796] | 2.033 [0.775; 5.333] |
| IFNB-1a-SC | 0.627 [0.32; 1.231] | 1.061 [0.434; 2.594] | 0.873 [0.399; 1.908] | 0.818 [0.358; 1.871] | s.c. IFNβ-1a | 1.663 [1.017; 2.72] |
| OKR | 0.377 [0.164; 0.87] | 0.638 [0.23; 1.773] | 0.525 [0.208; 1.322] | 0.492 [0.188; 1.29] | 0.601 [0.368; 0.984] | OKR |

B.2.2.3 CDP24

Tabela 53.
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

| | PLC | DAC | FING | IFNB-1a-IM | IFNB-1a-SC | OKR |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 2.348 [1.59; 3.469] | 1.5 [1.149; 1.958] | 1.638 [1.216; 2.206] | 2.348 [1.222; 4.512] | 3.912 [1.876; 8.156] |
| DAC | 0.426 [0.288; 0.629] | DAC | 0.639 [0.398; 1.024] | 0.698 [0.528; 0.921] | 1 [0.525; 1.904] | 1.666 [0.806; 3.446] |
| FING | 0.667 [0.511; 0.87] | 1.565 [0.976; 2.511] | FING | 1.092 [0.732; 1.629] | 1.565 [0.773; 3.171] | 2.608 [1.193; 5.701] |
| IFNB-1a-IM | 0.61 [0.453; 0.822] | 1.433 [1.085; 1.893] | 0.916 [0.614; 1.366] | IFNB-1a-IM | 1.433 [0.801; 2.564] | 2.388 [1.22; 4.674] |
| IFNB-1a-SC | 0.426 [0.222; 0.819] | 1 [0.525; 1.905] | 0.639 [0.315; 1.294] | 0.698 [0.39; 1.248] | IFNB-1a-SC | 1.666 [1.19; 2.334] |
| OKR | 0.256 [0.123; 0.533] | 0.6 [0.29; 1.241] | 0.383 [0.175; 0.838] | 0.419 [0.214; 0.819] | 0.6 [0.428; 0.841] | OKR |

Tabela 54.
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

| | PLC | DAC | FING | IFNB-1a-IM | IFNB-1a-SC | OKR |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| PLC | PLC | 2.521 [1.278; 4.973] | 1.497 [0.891; 2.514] | 1.668 [1.012; 2.748] | 2.382 [0.894; 6.343] | 3.971 [1.287; 12.251] |
| DAC | 0.397 [0.201; 0.782] | DAC | 0.594 [0.252; 1.402] | 0.662 [0.366; 1.197] | 0.945 [0.335; 2.661] | 1.576 [0.486; 5.107] |
| FING | 0.668 [0.398; 1.122] | 1.684 [0.714; 3.976] | FING | 1.114 [0.541; 2.296] | 1.591 [0.524; 4.831] | 2.654 [0.767; 9.178] |
| IFNB-1a-IM | 0.6 [0.364; 0.988] | 1.511 [0.835; 2.735] | 0.898 [0.436; 1.85] | IFNB-1a-IM | 1.428 [0.61; 3.342] | 2.382 [0.863; 6.57] |
| IFNB-1a-SC | 0.42 [0.158; 1.118] | 1.059 [0.376; 2.981] | 0.629 [0.207; 1.908] | 0.7 [0.299; 1.639] | IFNB-1a-SC | 1.668 [0.958; 2.905] |
| OKR | 0.252 [0.082; 0.777] | 0.635 [0.196; 2.057] | 0.377 [0.109; 1.303] | 0.42 [0.152; 1.158] | 0.6 [0.344; 1.044] | OKR |

B.2.2.4 Zaprzeszanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

Tabela 55.
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

| | PLC | DAC | FING | IFNB-1a-IM | OKR | IFNB-1a-SC |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 0.908 [0.611; 1.35] | 1.326 [1.071; 1.642] | 0.852 [0.584; 1.243] | 1.314 [0.612; 2.819] | 0.71 [0.348; 1.451] |
| DAC | 1.101 [0.741; 1.637] | DAC | 1.46 [0.984; 2.167] | 0.938 [0.772; 1.14] | 1.447 [0.724; 2.889] | 0.782 [0.414; 1.478] |
| FING | 0.754 [0.609; 0.934] | 0.685 [0.462; 1.016] | FING | 0.643 [0.444; 0.93] | 0.991 [0.463; 2.118] | 0.536 [0.263; 1.089] |
| IFNB-1a-IM | 1.173 [0.804; 1.712] | 1.066 [0.877; 1.295] | 1.556 [1.075; 2.252] | IFNB-1a-IM | 1.542 [0.793; 2.996] | 0.833 [0.454; 1.528] |
| OKR | 0.761 [0.355; 1.633] | 0.691 [0.346; 1.38] | 1.009 [0.472; 2.158] | 0.649 [0.334; 1.261] | OKR | 0.541 [0.413; 0.707] |
| IFNB-1a-SC | 1.408 [0.689; 2.876] | 1.279 [0.676; 2.417] | 1.867 [0.918; 3.797] | 1.2 [0.654; 2.201] | 1.85 [1.414; 2.419] | IFNB-1a-SC |

Tabela 56.
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

| | PLC | DAC | FING | IFNB-1a-IM | OKR | IFNB-1a-SC |
|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 0.908 [0.479; 1.722] | 1.321 [0.855; 2.043] | 0.841 [0.471; 1.502] | 1.29 [0.407; 4.093] | 0.7 [0.248; 1.974] |
| DAC | 1.101 [0.581; 2.087] | DAC | 1.455 [0.73; 2.9] | 0.926 [0.542; 1.583] | 1.42 [0.46; 4.385] | 0.77 [0.281; 2.109] |
| FING | 0.757 [0.489; 1.17] | 0.687 [0.345; 1.37] | FING | 0.637 [0.354; 1.144] | 0.976 [0.307; 3.103] | 0.53 [0.187; 1.498] |
| IFNB-1a-IM | 1.189 [0.666; 2.122] | 1.08 [0.632; 1.846] | 1.571 [0.874; 2.821] | IFNB-1a-IM | 1.534 [0.569; 4.131] | 0.832 [0.355; 1.95] |
| OKR | 0.775 [0.244; 2.459] | 0.704 [0.228; 2.174] | 1.024 [0.322; 3.255] | 0.652 [0.242; 1.756] | OKR | 0.542 [0.328; 0.897] |
| IFNB-1a-SC | 1.429 [0.507; 4.032] | 1.298 [0.474; 3.553] | 1.888 [0.668; 5.34] | 1.202 [0.513; 2.818] | 1.844 [1.115; 3.05] | IFNB-1a-SC |

B.2.3. Szczegółowe wyniki analizy MTC- analiza wrażliwości

B.2.3.1 ARR

Tabela 57.
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

| | PLC | DAC | FING | GA | IFNB-1a-IM | OKR | IFNB1aSC | IFNB1bSC | TERI 14 |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 2,163 [1,906; 2,461] | 1,677 [1,501; 1,877] | 1,552 [1,403; 1,713] | 1,188 [1,084; 1,302] | 2,671 [2,177; 3,294] | 1,428 [1,242; 1,644] | 1,629 [1,492; 1,782] | 0,796 [0,734; 0,864] |
| DAC | 0,462 [0,406; 0,525] | DAC | 0,776 [0,661; 0,908] | 0,717 [0,619; 0,827] | 0,549 [0,499; 0,604] | 1,236 [0,988; 1,544] | 0,66 [0,56; 0,776] | 0,753 [0,651; 0,868] | 0,368 [0,316; 0,427] |
| FING | 0,596 [0,533; 0,666] | 1,289 [1,101; 1,514] | FING | 0,925 [0,801; 1,065] | 0,709 [0,62; 0,808] | 1,593 [1,268; 2,004] | 0,851 [0,716; 1,01] | 0,971 [0,853; 1,106] | 0,475 [0,413; 0,545] |
| GA | 0,644 [0,584; 0,713] | 1,394 [1,209; 1,616] | 1,081 [0,939; 1,248] | GA | 0,766 [0,686; 0,857] | 1,723 [1,41; 2,111] | 0,92 [0,806; 1,052] | 1,05 [0,949; 1,162] | 0,514 [0,452; 0,584] |
| IFNB-1a-IM | 0,841 [0,768; 0,922] | 1,821 [1,655; 2,006] | 1,411 [1,238; 1,613] | 1,305 [1,167; 1,458] | IFNB-1a-IM | 2,249 [1,838; 2,761] | 1,201 [1,05; 1,373] | 1,371 [1,227; 1,532] | 0,67 [0,594; 0,756] |
| OKR | 0,374 [0,304; 0,459] | 0,809 [0,648; 1,012] | 0,628 [0,499; 0,789] | 0,58 [0,474; 0,709] | 0,445 [0,362; 0,544] | OKR | 0,534 [0,459; 0,62] | 0,61 [0,493; 0,754] | 0,298 [0,239; 0,371] |
| IFNB-1a-SC | 0,7 [0,608; 0,805] | 1,516 [1,288; 1,787] | 1,175 [0,99; 1,396] | 1,087 [0,95; 1,24] | 0,832 [0,728; 0,952] | 1,872 [1,612; 2,18] | IFNB1aSC | 1,142 [0,983; 1,323] | 0,558 [0,476; 0,654] |
| IFNB-1b-SC | 0,614 [0,561; 0,67] | 1,328 [1,152; 1,535] | 1,03 [0,904; 1,173] | 0,952 [0,861; 1,054] | 0,729 [0,653; 0,815] | 1,64 [1,327; 2,03] | 0,876 [0,756; 1,017] | IFNB1bSC | 0,489 [0,433; 0,551] |
| TERI_14 | 1,256 [1,157; 1,363] | 2,715 [2,342; 3,166] | 2,107 [1,835; 2,421] | 1,947 [1,713; 2,213] | 1,492 [1,323; 1,684] | 3,357 [2,698; 4,178] | 1,792 [1,529; 2,1] | 2,045 [1,816; 2,307] | TERI_1 |

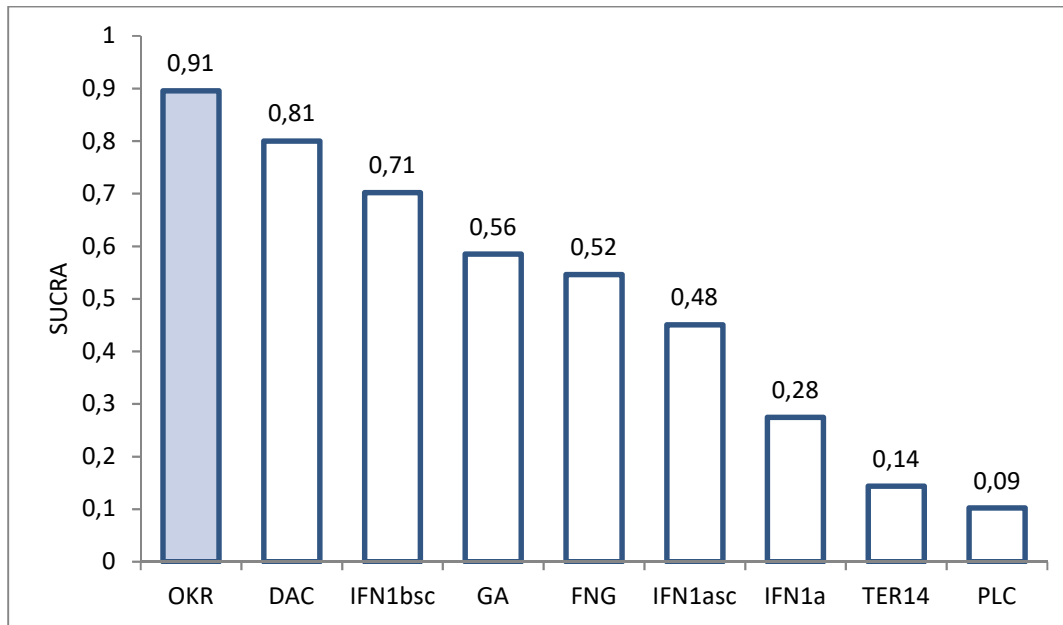
DIC 584,1

Tabela 58.
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

| | PLC | DAC | FING | GA | IFNB-1a-IM | OKR | IFNB-1a-SC | IFNB-1b-SC | TERI_14 |
|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| PLC | PLC | 2,224 [1,182; 4,223] | 1,591 [1,004; 2,512] | 1,532 [0,986; 2,356] | 1,233 [0,852; 1,79] | 2,761 [1,246; 6,173] | 1,475 [0,872; 2,491] | 1,84 [1,159; 2,897] | 1,01 [0,606; 1,695] |
| DAC | 0,45 [0,237; 0,846] | DAC | 0,714 [0,335; 1,503] | 0,689 [0,334; 1,399] | 0,554 [0,295; 1,04] | 1,242 [0,467; 3,282] | 0,663 [0,306; 1,419] | 0,826 [0,395; 1,701] | 0,455 [0,203; 1,012] |
| FING | 0,629 [0,398; 0,996] | 1,4 [0,665; 2,981] | FING | 0,963 [0,546; 1,704] | 0,776 [0,476; 1,278] | 1,736 [0,725; 4,195] | 0,929 [0,49; 1,769] | 1,156 [0,682; 1,969] | 0,635 [0,327; 1,257] |
| GA | 0,653 [0,424; 1,014] | 1,452 [0,715; 2,997] | 1,038 [0,587; 1,83] | GA | 0,805 [0,532; 1,231] | 1,801 [0,835; 3,931] | 0,962 [0,592; 1,581] | 1,199 [0,733; 1,965] | 0,66 [0,356; 1,236] |
| IFNB-1a-IM | 0,811 [0,559; 1,174] | 1,806 [0,962; 3,395] | 1,289 [0,782; 2,103] | 1,243 [0,812; 1,878] | IFNB-1a-IM | 2,239 [1,034; 4,859] | 1,197 [0,735; 1,934] | 1,492 [0,958; 2,305] | 0,82 [0,456; 1,486] |
| OKR | 0,362 [0,162; 0,802] | 0,805 [0,305; 2,141] | 0,576 [0,238; 1,38] | 0,555 [0,254; 1,197] | 0,447 [0,206; 0,967] | OKR | 0,535 [0,293; 0,97] | 0,666 [0,285; 1,55] | 0,367 [0,155; 0,864] |
| IFNB-1a-SC | 0,678 [0,402; 1,147] | 1,509 [0,704; 3,265] | 1,077 [0,565; 2,04] | 1,039 [0,633; 1,689] | 0,836 [0,517; 1,36] | 1,87 [1,031; 3,412] | IFNB-1a-SC | 1,247 [0,684; 2,252] | 0,686 [0,372; 1,268] |
| IFNB-1b-SC | 0,544 [0,345; 0,863] | 1,21 [0,588; 2,53] | 0,865 [0,508; 1,466] | 0,834 [0,509; 1,364] | 0,67 [0,434; 1,044] | 1,501 [0,645; 3,512] | 0,802 [0,444; 1,463] | IFNB-1b-SC | 0,55 [0,286; 1,071] |
| TERI_14 | 0,99 [0,59; 1,65] | 2,2 [0,988; 4,915] | 1,574 [0,795; 3,058] | 1,515 [0,809; 2,806] | 1,219 [0,673; 2,195] | 2,724 [1,158; 6,458] | 1,458 [0,788; 2,69] | 1,819 [0,934; 3,492] | TERI_14 |

DIC 414,5

Wykres 9.
Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA



B.2.3.2 CDP12**Tabela 59.**
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

| | PLC | DAC | FING | IFNB-1a-IM | IFNB-1a-SC | OKR |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 2.179 [1.902; 2.497] | 2.137 [1.885; 2.423] | 1.495 [1.302; 1.717] | 1.197 [1.078; 1.329] | 2.716 [2.099; 3.514] |
| DAC | 0.459 [0.4; 0.526] | DAC | 0.981 [0.824; 1.167] | 0.686 [0.573; 0.822] | 0.549 [0.499; 0.605] | 1.246 [0.967; 1.607] |
| FING | 0.468 [0.413; 0.53] | 1.02 [0.857; 1.214] | FING | 0.7 [0.582; 0.841] | 0.56 [0.482; 0.65] | 1.271 [0.961; 1.68] |
| IFNB-1a-IM | 0.669 [0.583; 0.768] | 1.457 [1.216; 1.746] | 1.429 [1.189; 1.718] | IFNB-1a-IM | 0.8 [0.684; 0.937] | 1.816 [1.369; 2.41] |
| IFNB-1a-SC | 0.836 [0.753; 0.928] | 1.821 [1.654; 2.005] | 1.786 [1.538; 2.075] | 1.249 [1.068; 1.462] | IFNB-1a-SC | 2.27 [1.794; 2.871] |
| OKR | 0.368 [0.285; 0.476] | 0.802 [0.622; 1.034] | 0.787 [0.595; 1.04] | 0.551 [0.415; 0.73] | 0.441 [0.348; 0.557] | OKR |

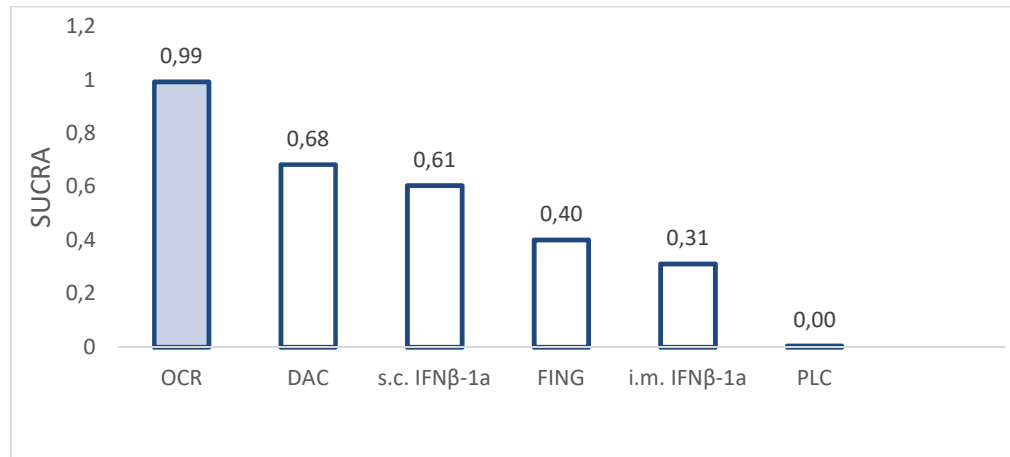
DIC -1,009

Tabela 60.
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

| | PLC | DAC | FING | IFNB-1a-IM | IFNB-1a-SC | OKR |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 1.692 [1.065; 2.687] | 1.389 [1.017; 1.896] | 1.322 [0.935; 1.87] | 1.556 [1.023; 2.367] | 2.587 [1.449; 4.619] |
| DAC | 0.591 [0.372; 0.939] | DAC | 0.821 [0.489; 1.377] | 0.781 [0.529; 1.154] | 0.92 [0.531; 1.593] | 1.529 [0.778; 3.006] |
| FING | 0.72 [0.527; 0.983] | 1.218 [0.726; 2.043] | FING | 0.952 [0.636; 1.424] | 1.12 [0.683; 1.837] | 1.863 [0.987; 3.516] |
| IFNB-1a-IM | 0.757 [0.535; 1.07] | 1.28 [0.866; 1.891] | 1.051 [0.702; 1.572] | IFNB-1a-IM | 1.177 [0.77; 1.799] | 1.957 [1.096; 3.497] |
| IFNB-1a-SC | 0.643 [0.422; 0.978] | 1.087 [0.628; 1.883] | 0.893 [0.544; 1.464] | 0.85 [0.556; 1.298] | IFNB-1a-SC | 1.663 [1.116; 2.478] |
| OKR | 0.387 [0.217; 0.69] | 0.654 [0.333; 1.285] | 0.537 [0.284; 1.013] | 0.511 [0.286; 0.913] | 0.601 [0.404; 0.896] | OKR |

DIC 0,844

Wykres 10.
Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA



B.2.3.3 CDP24

Tabela 61.
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

| | PLC | DAC | FING | GA | IFNB-1a-IM | IFNB-1a-SC | OKR |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 2.186 [1.515; 3.155] | 1.5 [1.148; 1.96] | 1.385 [1.006; 1.907] | 1.515 [1.164; 1.971] | 1.352 [0.866; 2.11] | 2.252 [1.288; 3.937] |
| DAC | 0.457 [0.317; 0.66] | DAC | 0.686 [0.436; 1.08] | 0.634 [0.428; 0.937] | 0.693 [0.525; 0.914] | 0.619 [0.382; 1.001] | 1.03 [0.572; 1.855] |
| FING | 0.667 [0.51; 0.871] | 1.458 [0.926; 2.295] | FING | 0.923 [0.609; 1.401] | 1.01 [0.694; 1.47] | 0.902 [0.536; 1.516] | 1.501 [0.808; 2.789] |
| GA | 0.722 [0.524; 0.994] | 1.578 [1.067; 2.334] | 1.083 [0.714; 1.643] | GA | 1.094 [0.824; 1.451] | 0.976 [0.673; 1.415] | 1.625 [0.984; 2.684] |
| IFNB-1a-IM | 0.66 [0.507; 0.859] | 1.443 [1.094; 1.905] | 0.99 [0.68; 1.441] | 0.914 [0.689; 1.213] | IFNB-1a-IM | 0.893 [0.6; 1.329] | 1.486 [0.882; 2.504] |
| IFNB-1a-SC | 0.739 [0.474; 1.154] | 1.617 [0.999; 2.617] | 1.109 [0.66; 1.864] | 1.024 [0.707; 1.485] | 1.12 [0.753; 1.667] | IFNB-1a-SC | 1.665 [1.188; 2.334] |
| OKR | 0.444 [0.254; 0.777] | 0.971 [0.539; 1.749] | 0.666 [0.359; 1.238] | 0.615 [0.373; 1.016] | 0.673 [0.399; 1.134] | 0.601 [0.428; 0.842] | OKR |

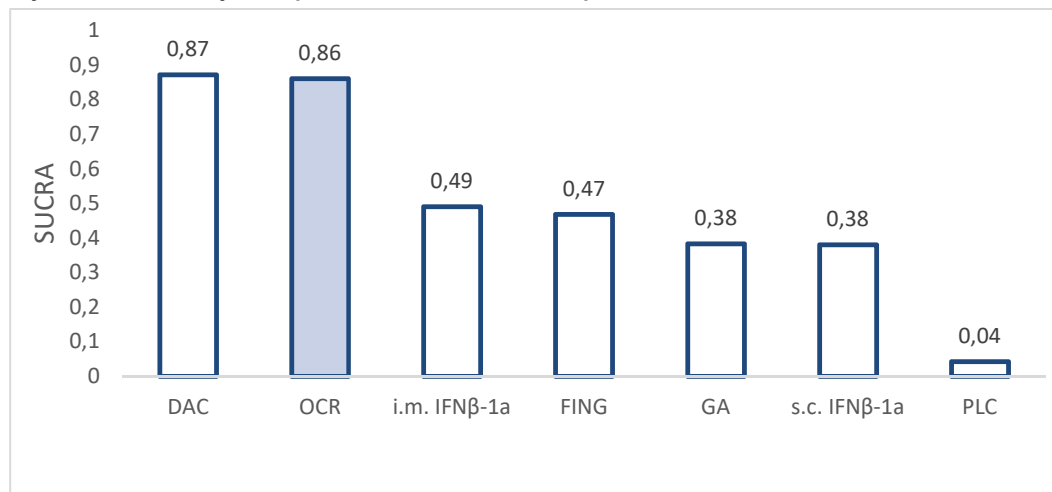
DIC 6,62

Tabela 62.
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

| | PLC | DAC | FING | GA | IFNB-1a-IM | IFNB-1a-SC | OKR |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| PLC | PLC | 2.359 [1.289; 4.318] | 1.496 [0.95; 2.357] | 1.415 [0.865; 2.315] | 1.533 [1.026; 2.291] | 1.422 [0.743; 2.722] | 2.375 [1.046; 5.393] |
| DAC | 0.424 [0.232; 0.776] | DAC | 0.634 [0.297; 1.353] | 0.6 [0.308; 1.171] | 0.65 [0.383; 1.103] | 0.603 [0.281; 1.291] | 1.007 [0.405; 2.506] |
| FING | 0.668 [0.424; 1.053] | 1.577 [0.739; 3.363] | FING | 0.946 [0.484; 1.847] | 1.024 [0.558; 1.882] | 0.95 [0.43; 2.1] | 1.588 [0.621; 4.059] |
| GA | 0.707 [0.432; 1.156] | 1.667 [0.854; 3.252] | 1.057 [0.541; 2.064] | GA | 1.083 [0.689; 1.702] | 1.005 [0.579; 1.742] | 1.678 [0.796; 3.537] |
| IFNB-1a-IM | 0.652 [0.437; 0.975] | 1.539 [0.907; 2.613] | 0.976 [0.531; 1.793] | 0.923 [0.587; 1.452] | IFNB-1a-IM | 0.928 [0.522; 1.647] | 1.55 [0.724; 3.319] |
| IFNB-1a-SC | 0.703 [0.367; 1.347] | 1.659 [0.775; 3.555] | 1.052 [0.476; 2.326] | 0.996 [0.574; 1.727] | 1.078 [0.607; 1.914] | IFNB-1a-SC | 1.671 [1.014; 2.754] |
| OKR | 0.421 [0.185; 0.956] | 0.993 [0.399; 2.472] | 0.63 [0.246; 1.611] | 0.596 [0.283; 1.256] | 0.645 [0.301; 1.382] | 0.599 [0.363; 0.986] | OKR |

DIC 7,81

Wykres 11.
Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA



B.2.3.4 Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

Tabela 63.
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

| | PLC | DAC | DMF | FING | GA | IFNB-1a-IM | OKR | IFNB-1a-SC | IFNB-1b-SC | TERI_14 |
|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| PLC | PLC | 7,391 [7,391; 7,391] | 1,249 [1,013; 1,538] | 1,771 [1,438; 2,183] | 1,59 [1,255; 2,019] | 4,237 [3,534; 5,071] | 2,124 [1,379; 3,262] | 1,149 [0,816; 1,607] | 2,205 [1,587; 3,067] | 1,078 [0,872; 1,332] |
| DAC | 0,135 [0,135; 0,135] | DAC | 0,169 [0,137; 0,208] | 0,24 [0,195; 0,295] | 0,215 [0,17; 0,273] | 0,573 [0,478; 0,686] | 0,287 [0,187; 0,442] | 0,156 [0,111; 0,217] | 0,298 [0,215; 0,415] | 0,146 [0,118; 0,18] |
| DMF | 0,801 [0,65; 0,987] | 5,916 [4,803; 7,292] | DMF | 1,418 [1,054; 1,91] | 1,273 [0,972; 1,672] | 3,391 [2,583; 4,458] | 1,7 [1,069; 2,695] | 0,92 [0,629; 1,334] | 1,765 [1,227; 2,545] | 0,863 [0,642; 1,159] |
| FING | 0,565 [0,458; 0,696] | 4,172 [3,385; 5,139] | 0,705 [0,524; 0,949] | FING | 0,898 [0,654; 1,229] | 2,392 [1,852; 3,086] | 1,199 [0,741; 1,931] | 0,648 [0,436; 0,959] | 1,246 [0,845; 1,836] | 0,608 [0,451; 0,818] |
| GA | 0,629 [0,495; 0,797] | 4,647 [3,659; 5,889] | 0,786 [0,598; 1,029] | 1,114 [0,814; 1,529] | GA | 2,665 [2,002; 3,539] | 1,336 [0,881; 2,018] | 0,723 [0,525; 0,984] | 1,387 [1,041; 1,842] | 0,678 [0,499; 0,918] |
| IFNB-1a-IM | 0,236 [0,197; 0,283] | 1,744 [1,457; 2,091] | 0,295 [0,224; 0,387] | 0,418 [0,324; 0,54] | 0,375 [0,283; 0,5] | IFNB-1a-IM | 0,501 [0,32; 0,782] | 0,271 [0,188; 0,388] | 0,521 [0,363; 0,746] | 0,254 [0,193; 0,335] |
| OKR | 0,471 [0,307; 0,725] | 3,48 [2,265; 5,359] | 0,588 [0,371; 0,936] | 0,834 [0,518; 1,349] | 0,749 [0,496; 1,135] | 1,995 [1,278; 3,129] | OKR | 0,541 [0,412; 0,706] | 1,039 [0,635; 1,694] | 0,508 [0,323; 0,798] |
| IFNB-1a-SC | 0,87 [0,622; 1,225] | 6,429 [4,599; 9,049] | 1,087 [0,75; 1,591] | 1,543 [1,043; 2,295] | 1,384 [1,016; 1,903] | 3,685 [2,58; 5,316] | 1,849 [1,417; 2,427] | IFNB-1a-SC | 1,919 [1,275; 2,903] | 0,938 [0,653; 1,354] |
| IFNB-1b-SC | 0,454 [0,326; 0,63] | 3,351 [2,41; 4,657] | 0,566 [0,393; 0,815] | 0,803 [0,545; 1,184] | 0,721 [0,543; 0,961] | 1,92 [1,34; 2,758] | 0,963 [0,59; 1,574] | 0,521 [0,344; 0,784] | IFNB-1a-SC | 0,489 [0,334; 0,717] |
| TERI_14 | 0,928 [0,75; 1,147] | 6,856 [5,545; 8,476] | 1,159 [0,862; 1,558] | 1,644 [1,222; 2,215] | 1,476 [1,089; 2,004] | 3,931 [2,983; 5,177] | 1,97 [1,253; 3,1] | 1,066 [0,739; 1,531] | 2,047 [1,395; 2,998] | TERI_14 |

DIC 423,9

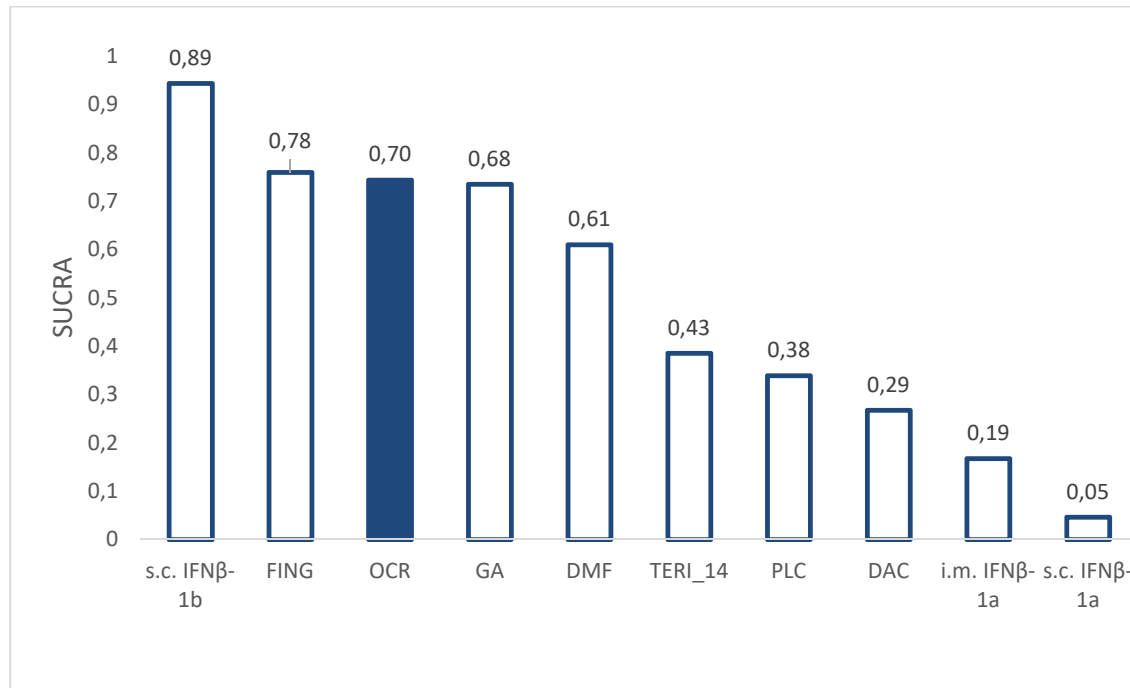
Tabela 64.
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

| | PLC | DAC | DMF | FING | GA | IFNB-1a-IM | OKR | IFNB-1a-SC | IFNB-1b-SC | TERI_14 |
|-----|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| PLC | PLC | 0,898 [0,563; 1,401] | 1,173 [0,845; 1,582] | 1,325 [0,976; 1,771] | 1,237 [0,867; 1,64] | 0,835 [0,565; 1,21] | 1,282 [0,723; 2,181] | 0,694 [0,447; 1,037] | 1,512 [0,959; 2,269] | 1,028 [0,756; 1,389] |

| | PLC | DAC | DMF | FING | GA | IFNB-1a-IM | OKR | IFNB-1a-SC | IFNB-1b-SC | TERI 14 |
|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| DAC | 1,114 [0,714; 1,775] | DAC | 1,307 [0,758; 2,242] | 1,473 [0,906; 2,42] | 1,377 [0,801; 2,259] | 0,932 [0,645; 1,315] | 1,428 [0,729; 2,696] | 0,773 [0,443; 1,317] | 1,685 [0,932; 2,921] | 1,141 [0,674; 1,969] |
| DMF | 0,853 [0,632; 1,183] | 0,765 [0,446; 1,319] | DMF | 1,129 [0,742; 1,738] | 1,055 [0,703; 1,496] | 0,714 [0,443; 1,14] | 1,096 [0,587; 1,987] | 0,595 [0,358; 0,954] | 1,294 [0,768; 2,053] | 0,877 [0,576; 1,366] |
| FING | 0,755 [0,565; 1,025] | 0,679 [0,413; 1,104] | 0,886 [0,576; 1,348] | FING | 0,935 [0,59; 1,376] | 0,631 [0,419; 0,94] | 0,97 [0,518; 1,742] | 0,526 [0,316; 0,842] | 1,143 [0,673; 1,854] | 0,777 [0,512; 1,19] |
| GA | 0,808 [0,61; 1,153] | 0,726 [0,443; 1,248] | 0,948 [0,669; 1,423] | 1,069 [0,727; 1,694] | GA | 0,677 [0,442; 1,07] | 1,038 [0,607; 1,791] | 0,563 [0,38; 0,845] | 1,23 [0,835; 1,788] | 0,832 [0,563; 1,31] |
| IFNB-1a-IM | 1,197 [0,826; 1,771] | 1,073 [0,76; 1,551] | 1,4 [0,877; 2,258] | 1,584 [1,064; 2,388] | 1,477 [0,935; 2,264] | IFNB-1a-IM | 1,533 [0,846; 2,723] | 0,83 [0,522; 1,307] | 1,807 [1,09; 2,944] | 1,228 [0,779; 1,992] |
| OKR | 0,78 [0,458; 1,384] | 0,7 [0,371; 1,372] | 0,913 [0,503; 1,703] | 1,031 [0,574; 1,93] | 0,964 [0,558; 1,647] | 0,652 [0,367; 1,182] | OKR | 0,542 [0,379; 0,776] | 1,181 [0,623; 2,197] | 0,801 [0,459; 1,462] |
| IFNB-1a-SC | 1,44 [0,964; 2,236] | 1,293 [0,759; 2,256] | 1,682 [1,048; 2,793] | 1,9 [1,187; 3,163] | 1,775 [1,183; 2,633] | 1,205 [0,765; 1,914] | 1,845 [1,289; 2,636] | IFNB-1a-SC | 2,184 [1,292; 3,606] | 1,48 [0,954; 2,375] |
| IFNB-1b-SC | 0,661 [0,441; 1,043] | 0,594 [0,342; 1,073] | 0,773 [0,487; 1,302] | 0,875 [0,539; 1,485] | 0,813 [0,559; 1,198] | 0,553 [0,34; 0,917] | 0,847 [0,455; 1,605] | 0,458 [0,277; 0,774] | IFNB-1b-SC | 0,678 [0,419; 1,167] |
| TERI_14 | 0,973 [0,72; 1,322] | 0,876 [0,508; 1,484] | 1,14 [0,732; 1,736] | 1,287 [0,84; 1,952] | 1,202 [0,764; 1,775] | 0,814 [0,502; 1,283] | 1,249 [0,684; 2,178] | 0,676 [0,421; 1,048] | 1,474 [0,857; 2,389] | TERI_14 |

DIC 293,5

Wykres 12.
Wyniki dla interwencji i komparatorów w odniesieniu do parametru SUCRA



APPENDIX C.

C.1. Modele wykorzystane do przeprowadzenia MTC

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

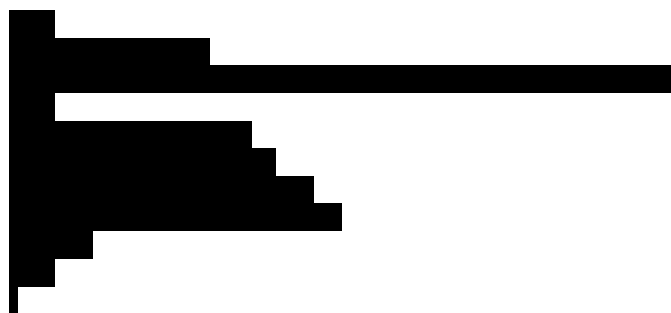
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]



C.2. Dane wejściowe

C.2.1. CDP12

C.2.1.1 Wariant podstawowy

| Kod (t) | terapia |
|---------|------------|
| 1 | PLC |
| 2 | DAC |
| 3 | FING |
| 4 | IFNB-1a-IM |
| 5 | IFNB-1a-SC |
| 6 | OKR |

| t[,1] | t[,2] | y[,2] | se[,2] | Akronim badania |
|-------|-------|--------------------|-------------------|-----------------|
| 1 | 4 | -0.293583428511357 | 0.193755675894086 | BRAVO |
| 4 | 2 | -0.173928397743925 | 0.123258697049868 | DECIDE |
| 1 | 3 | -0.34737423096346 | 0.156404202266941 | FREEDOMS |
| 1 | 3 | -0.190483818253888 | 0.155006379367802 | FREEDOMS II |
| 5 | 6 | -0.549806394500847 | 0.226758101450521 | OPERA I |
| 5 | 6 | -0.475441088321887 | 0.200030346623896 | OPERA II |
| 1 | 2 | -0.844240559887277 | 0.365513871621118 | SELECT |
| 4 | 3 | -0.3025238717907 | 0.262412491215324 | TRANSFORMS |
| 1 | 5 | -0.469140374882885 | 0.191239640516145 | PRISMS |

C.2.1.2 Analiza wrażliwości

| Kod (t) | terapia |
|---------|------------|
| 1 | PLC |
| 2 | DAC |
| 3 | FING |
| 4 | IFNB-1a-IM |
| 5 | IFNB-1a-SC |
| 6 | OKR |

| t[,1] | t[,2] | y[,2] | se[,2] | Akronim badania |
|-------|-------|--------------------|-------------------|-----------------|
| 1 | 4 | -0.293583428511357 | 0.193755675894086 | BRAVO |
| 4 | 2 | -0.173928397743925 | 0.123258697049868 | DECIDE |
| 4 | 5 | -0.137350019114306 | 0.207845487922126 | EVIDENCE |
| 1 | 3 | -0.34737423096346 | 0.156404202266941 | FREEDOMS |
| 1 | 3 | -0.190483818253888 | 0.155006379367802 | FREEDOMS II |
| 5 | 6 | -0.549806394500847 | 0.226758101450521 | OPERA I |
| 5 | 6 | -0.475441088321887 | 0.200030346623896 | OPERA II |
| 1 | 2 | -0.844240559887277 | 0.365513871621118 | SELECT |
| 4 | 3 | -0.3025238717907 | 0.262412491215324 | TRANSFORMS |
| 1 | 5 | -0.469140374882885 | 0.191239640516145 | PRISMS |

C.2.2. CDP24**C.2.2.1 Wariant podstawowy**

| Kod (t) | terapia |
|---------|------------|
| 1 | PLC |
| 2 | DAC |
| 3 | FING |
| 4 | IFNB-1a-IM |
| 5 | IFNB-1a-SC |
| 6 | OKR |

| t[,1] | t[,2] | y[,2] | se[,2] | Akronim badania |
|-------|-------|----------|----------|-----------------|
| 1 | 4 | -0.312 | 0.226033 | BRAVO |
| 4 | 2 | -0.30902 | 0.147356 | DECIDE |

| t[,1] | t[,2] | y[,2] | se[,2] | Akronim badania |
|-------|-------|----------|----------|-----------------|
| 1 | 3 | -0.46317 | 0.182556 | FREEDOMS |
| 1 | 3 | -0.33316 | 0.204497 | FREEDOMS II |
| 1 | 4 | -0.55191 | 0.222248 | MSCRG |
| 5 | 6 | -0.56505 | 0.262122 | OPERA I |
| 5 | 6 | -0.46825 | 0.228594 | OPERA II |
| 1 | 2 | -1.43499 | 0.496406 | SELECT |
| 4 | 5 | -0.35923 | 0.297131 | EVIDENCE |

C.2.2.2 Analiza wrażliwości

| Kod (t) | terapia |
|---------|------------|
| 1 | PLC |
| 2 | DAC |
| 3 | FING |
| 4 | GA |
| 5 | IFNB-1a-IM |
| 6 | IFNB-1a-SC |
| 7 | OKR |

| t[,1] | t[,2] | y[,2] | se[,2] | Akronim badania |
|-------|-------|----------|----------|-----------------|
| 1 | 5 | -0.312 | 0.226033 | BRAVO |
| 5 | 4 | 0.159137 | 0.189289 | CombiRx |
| 1 | 4 | -0.13788 | 0.234674 | CONFIRM |
| 5 | 2 | -0.30902 | 0.147356 | DECIDE |
| 1 | 3 | -0.46317 | 0.182556 | FREEDOMS |
| 1 | 3 | -0.33316 | 0.204497 | FREEDOMS II |
| 1 | 5 | -0.55191 | 0.222248 | MSCRG |
| 6 | 7 | -0.56505 | 0.262122 | OPERA I |
| 6 | 7 | -0.46825 | 0.228594 | OPERA II |
| 6 | 4 | -0.30522 | 0.229292 | REGARD |
| 1 | 2 | -1.43499 | 0.496406 | SELECT |
| 5 | 6 | -0.35923 | 0.297131 | EVIDENCE |

C.2.3. ARR

C.2.3.1 Wariant podstawowy

| Kod (t) | terapia |
|---------|------------|
| 1 | PLC |
| 2 | DAC |
| 3 | FING |
| 4 | GA |
| 5 | IFNB-1a-IM |
| 6 | OKR |
| 7 | IFNB-1a-SC |

| t[,1] | t[,2] | e[,1] | e[,2] | r[,1] | r[,2] | na[] | Akronim badania |
|-------|-------|----------|--------|----------|---------|------|----------------------|
| 1 | 5 | 900 | 894 | 306 | 232.44 | 2 | BRAVO |
| 5 | 7 | 94 | 92 | 47 | 36.8 | 2 | Calabrese 2012 |
| 5 | 4 | 750 | 777 | 120 | 85.47 | 2 | CombiRx |
| 1 | 4 | 464 | 454 | 389.76 | 267.86 | 2 | Copolymer 1 MS trial |
| 5 | 2 | 2766 | 2757 | 1087.038 | 595.512 | 2 | DECIDE |
| 5 | 7 | 338 | 339 | 219.7 | 183.06 | 2 | EVIDENCE |
| 1 | 3 | 836 | 850 | 334.4 | 153 | 2 | FREEDOMS |
| 1 | 3 | 710 | 716 | 284 | 150.36 | 2 | FREEDOMS II |
| 1 | 5 | 286 | 316 | 234.52 | 211.72 | 2 | MSCRG |
| 7 | 6 | 822 | 820 | 240.024 | 127.92 | 2 | OPERA I |
| 7 | 6 | 836 | 834 | 242.44 | 129.27 | 2 | OPERA II |
| 1 | 2 | 212.3333 | 217.75 | 97.67333 | 45.7275 | 2 | SELECT |
| 5 | 3 | 431 | 429 | 142.23 | 68.64 | 2 | TRANSFORMS |
| 1 | 4 | 28 | 122 | 7 | 22 | 2 | Boiko 2018 |

C.2.3.2 Analiza wrażliwości

| Kod (t) | terapia |
|---------|------------|
| 1 | PLC |
| 2 | DAC |
| 3 | FING |
| 4 | GA |
| 5 | IFNB-1a-IM |
| 6 | OKR |

| Kod (t) | terapia |
|---------|------------|
| 7 | IFNB-1a-SC |
| 8 | IFNB-1b-SC |
| 9 | TERI_14 |

| t[,1] | t[,2] | t[,3] | e[,1] | e[,2] | e[,3] | r[,1] | r[,2] | r[,3] | na[] | Akronim badania |
|-------|-------|-------|----------|----------|-------|----------|----------|-------|------|----------------------|
| 8 | 4 | NA | 1776 | 890 | NA | 639.36 | 302.6 | NA | 2 | BEYOND |
| 1 | 5 | NA | 900 | 894 | NA | 306 | 232.44 | NA | 2 | BRAVO |
| 5 | 7 | 4 | 94 | 92 | 96 | 47 | 36.8 | 48 | 3 | Calabrese 2012 |
| 5 | 4 | NA | 750 | 777 | NA | 120 | 85.47 | NA | 2 | CombiRx |
| 1 | 4 | NA | 464 | 454 | NA | 389.76 | 267.86 | NA | 2 | Copolymer 1 MS trial |
| 5 | 2 | NA | 2766 | 2757 | NA | 1087.038 | 595.512 | NA | 2 | DECIDE |
| 5 | 7 | NA | 338 | 339 | NA | 219.7 | 183.06 | NA | 2 | EVIDENCE |
| 1 | 3 | NA | 836 | 850 | NA | 334.4 | 153 | NA | 2 | FREEDOMS |
| 1 | 3 | NA | 710 | 716 | NA | 284 | 150.36 | NA | 2 | FREEDOMS II |
| 1 | 8 | NA | 615 | 620 | NA | 688.8 | 483.6 | NA | 2 | IFNB MS |
| 5 | 8 | NA | 184 | 192 | NA | 128.8 | 96 | NA | 2 | INCOMIN |
| 1 | 5 | NA | 286 | 316 | NA | 234.52 | 211.72 | NA | 2 | MSCRG |
| 7 | 6 | NA | 822 | 820 | NA | 240.024 | 127.92 | NA | 2 | OPERA I |
| 7 | 6 | NA | 836 | 834 | NA | 242.44 | 129.27 | NA | 2 | OPERA II |
| 7 | 4 | NA | 772 | 756 | NA | 231.6 | 219.24 | NA | 2 | REGARD |
| 1 | 2 | NA | 212.3333 | 217.75 | NA | 97.67333 | 45.7275 | NA | 2 | SELECT |
| 8 | 5 | NA | 54 | 60 | NA | 23.22 | 21 | NA | 2 | Stepien 2013 |
| 1 | 9 | NA | 726 | 716 | NA | 392.04 | 264,92 | NA | 2 | TEM SO |
| 7 | 9 | NA | 208 | 222 | NA | 45.76 | 57.72 | NA | 2 | TENERE |
| 1 | 9 | NA | 1228.667 | 1171.667 | NA | 614.3333 | 974.9333 | NA | 2 | TOWER |
| 5 | 3 | NA | 431 | 429 | NA | 142.23 | 68.64 | NA | 2 | TRANSFORMS |
| 3 | 8 | NA | 20 | 22 | NA | 167 | 56 | NA | 2 | GOLDEN |
| 1 | 4 | NA | 28 | 122 | NA | 7 | 22 | NA | 2 | Boiko 2018 |

C.2.4. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

C.2.4.1 Wariant podstawowy

| Kod (t) | terapia |
|---------|---------|
| 1 | PLC |

| Kod (t) | terapia |
|---------|------------|
| 2 | DAC |
| 3 | FING |
| 4 | IFNB-1a-IM |
| 5 | OKR |
| 6 | IFNB-1a-SC |

| t[,1] | t[,2] | t[,3] | r[,1] | r[,2] | r[,3] | n[,1] | n[,2] | n[,3] | na[] | Akronim badania |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-----------------|
| 2 | 4 | NA | 266 | 278 | NA | 919 | 922 | NA | 2 | DECIDE |
| 4 | 6 | NA | 21 | 25 | NA | 338 | 339 | NA | 2 | EVIDENCE |
| 1 | 3 | NA | 115 | 80 | NA | 418 | 425 | NA | 2 | FREEDOMS |
| 1 | 3 | NA | 123 | 116 | NA | 355 | 358 | NA | 2 | FREEDOMS II |
| 1 | 4 | NA | 9 | 14 | NA | 143 | 158 | NA | 2 | MSCRG |
| 5 | 6 | NA | 44 | 71 | NA | 410 | 411 | NA | 2 | OPERA I |
| 5 | 6 | NA | 57 | 98 | NA | 417 | 418 | NA | 2 | OPERA II |
| 1 | 2 | NA | 18 | 19 | NA | 204 | 208 | NA | 2 | SELECT |
| 3 | 4 | NA | 31 | 45 | NA | 429 | 431 | NA | 2 | TRANSFORMS |

C.2.4.2 Analiza wrażliwości

| Kod (t) | terapia |
|---------|------------|
| 1 | PLC |
| 2 | DAC |
| 3 | DMF |
| 4 | FING |
| 5 | GA |
| 6 | IFNB-1a-IM |
| 7 | OKR |
| 8 | IFNB-1a-SC |
| 9 | IFNB-1b-SC |
| 10 | TERI 14 |

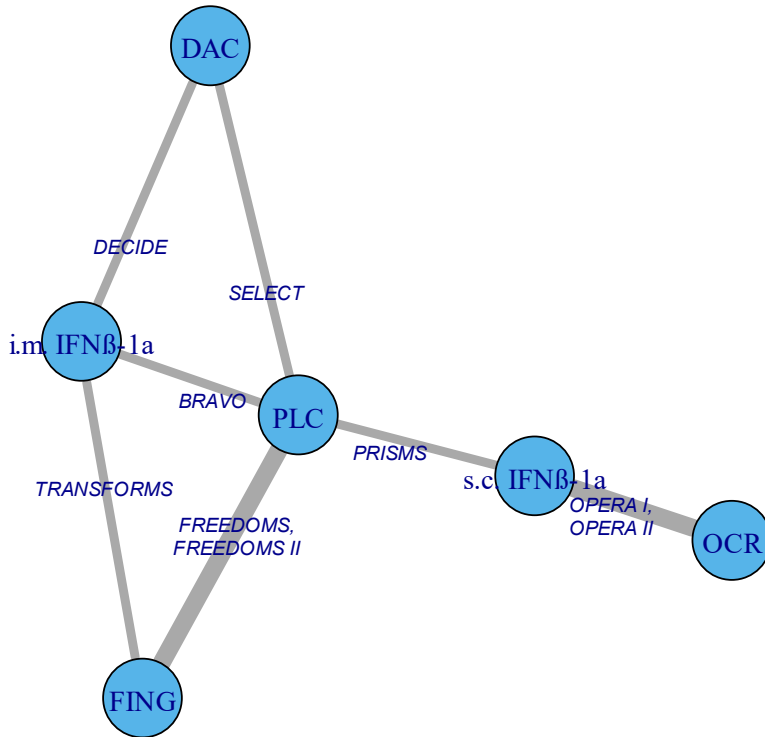
| t[,1] | t[,2] | t[,3] | r[,1] | r[,2] | r[,3] | n[,1] | n[,2] | n[,3] | na[] | Akronim badania |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-----------------|
| 5 | 9 | NA | 71 | 104 | NA | 445 | 888 | NA | 2 | BEYOND |
| 1 | 3 | 5 | 129 | 106 | 86 | 363 | 359 | 350 | 3 | Confirm |
| 1 | 5 | NA | 17 | 19 | NA | 126 | 125 | NA | 2 | Copolymer |

| t[,1] | t[,2] | t[,3] | r[,1] | r[,2] | r[,3] | n[,1] | n[,2] | n[,3] | na[] | Akronim badania |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-----------------|
| 2 | 6 | NA | 266 | 278 | NA | 919 | 922 | NA | 2 | DECIDE |
| 1 | 3 | NA | 143 | 126 | NA | 408 | 410 | NA | 2 | DEFINE |
| 6 | 8 | NA | 21 | 25 | NA | 338 | 339 | NA | 2 | EVIDENCE |
| 1 | 4 | NA | 115 | 80 | NA | 418 | 425 | NA | 2 | FREEDOMS |
| 1 | 4 | NA | 123 | 116 | NA | 355 | 358 | NA | 2 | FREEDOMS II |
| 1 | 9 | NA | 23 | 24 | NA | 123 | 124 | NA | 2 | IFNB MS |
| 6 | 9 | NA | 15 | 9 | NA | 92 | 96 | NA | 2 | INCOMIN |
| 1 | 6 | NA | 9 | 14 | NA | 143 | 158 | NA | 2 | MSCRG |
| 7 | 8 | NA | 44 | 71 | NA | 410 | 411 | NA | 2 | OPERAI |
| 7 | 8 | NA | 57 | 98 | NA | 417 | 418 | NA | 2 | OPERAI I |
| 5 | 8 | NA | 51 | 80 | NA | 378 | 386 | NA | 2 | REGARD |
| 1 | 2 | NA | 18 | 19 | NA | 204 | 208 | NA | 2 | SELECT |
| 1 | 10 | NA | 104 | 95 | NA | 363 | 358 | NA | 2 | TEM SO |
| 8 | 10 | NA | 30 | 22 | NA | 104 | 111 | NA | 2 | TENERE |
| 1 | 10 | NA | 125 | 126 | NA | 388 | 370 | NA | 2 | TOWER |
| 4 | 6 | NA | 31 | 45 | NA | 429 | 431 | NA | 2 | TRANSFORMS |
| 1 | 5 | NA | 0 | 4 | NA | 31 | 124 | NA | 2 | Boiko 2018 |

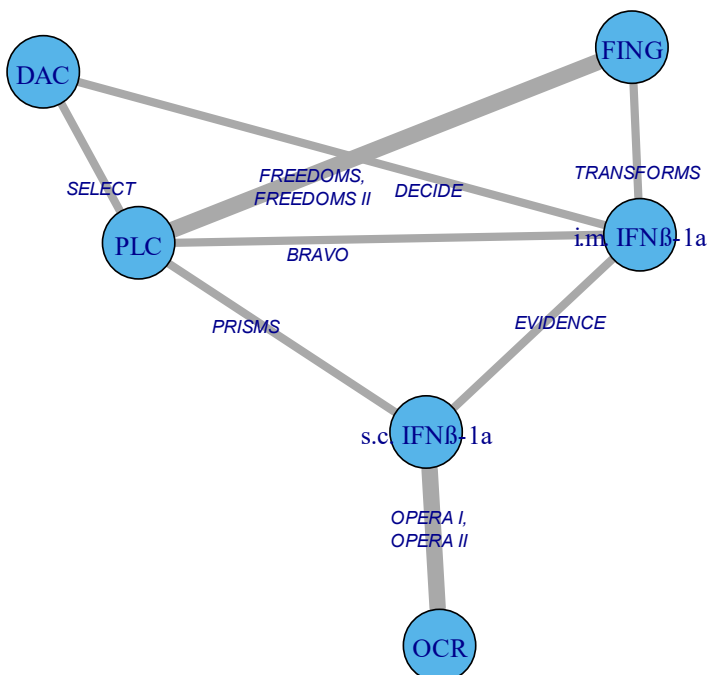
C.3. Sieci porównań

C.3.1. CDP12

C.3.1.1 Scenariusz podstawowy

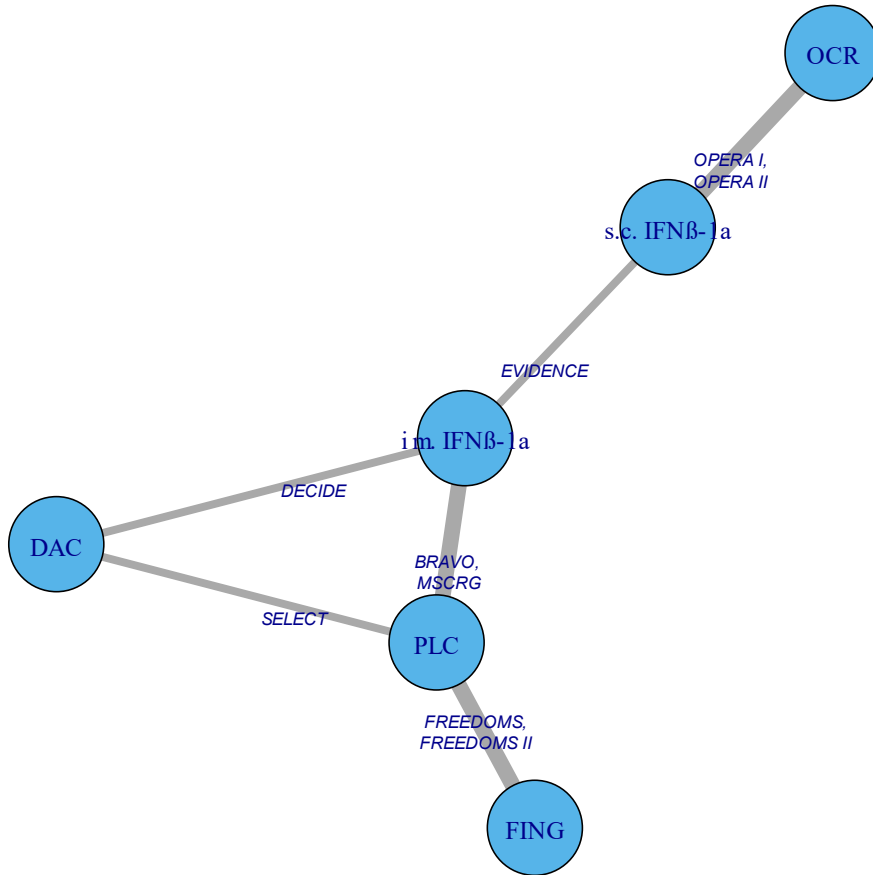


C.3.1.2 Scenariusz alternatywny

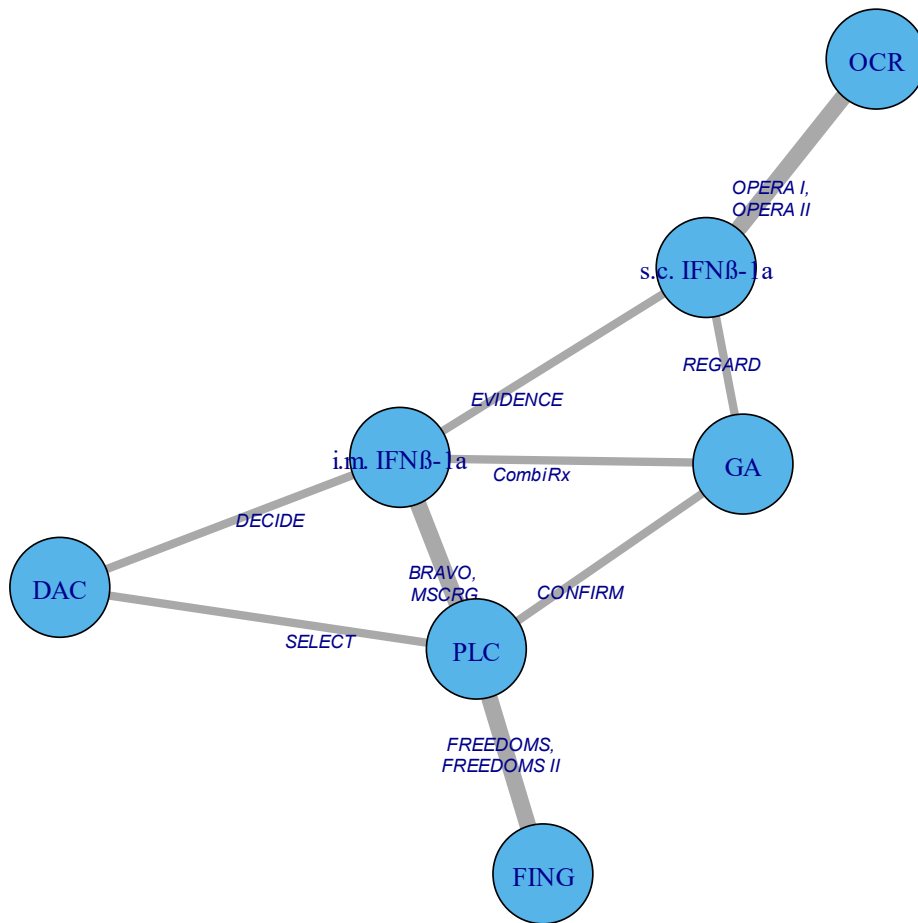


C.3.2. CDP24

C.3.2.1 Scenariusz podstawowy

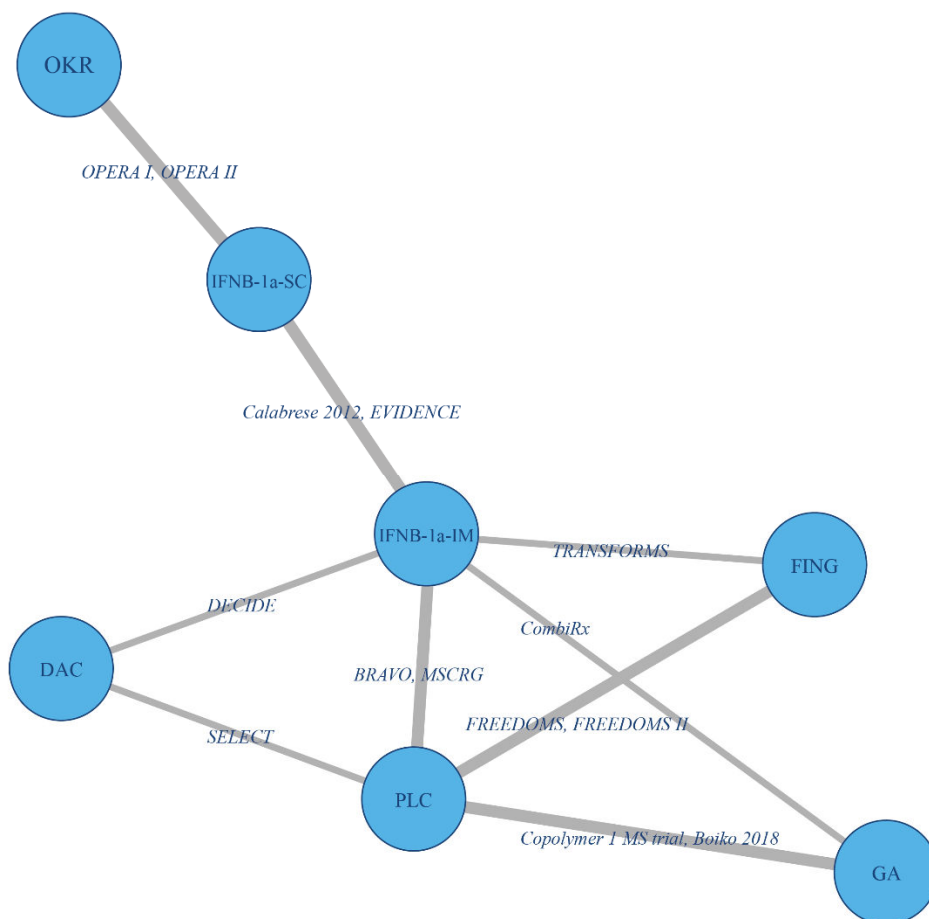


C.3.2.2 Scenariusz alternatywny

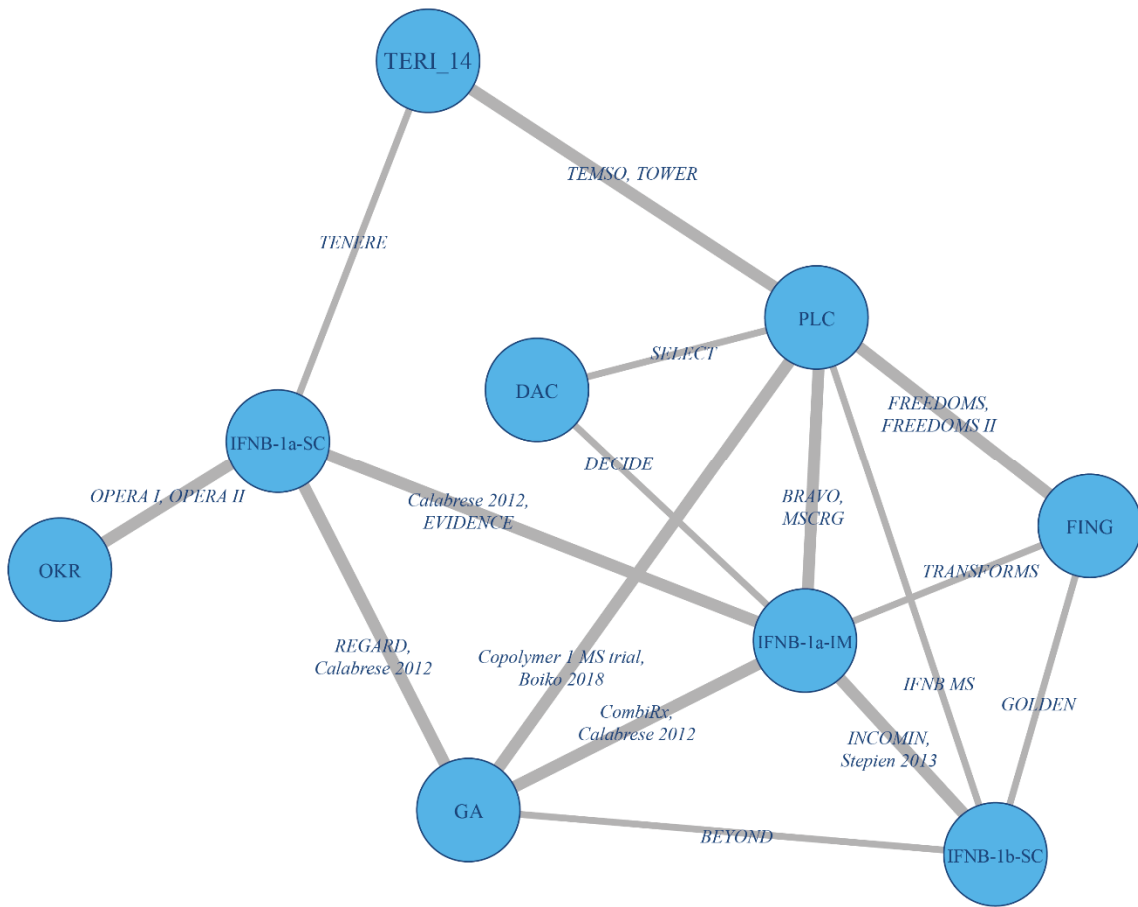


C.3.3. ARR

C.3.3.1 Scenariusz podstawowy

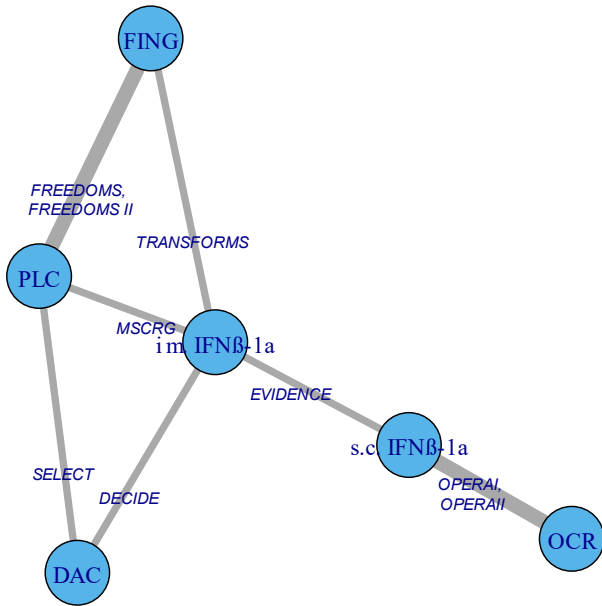


C.3.3.2 Scenariusz alternatywny

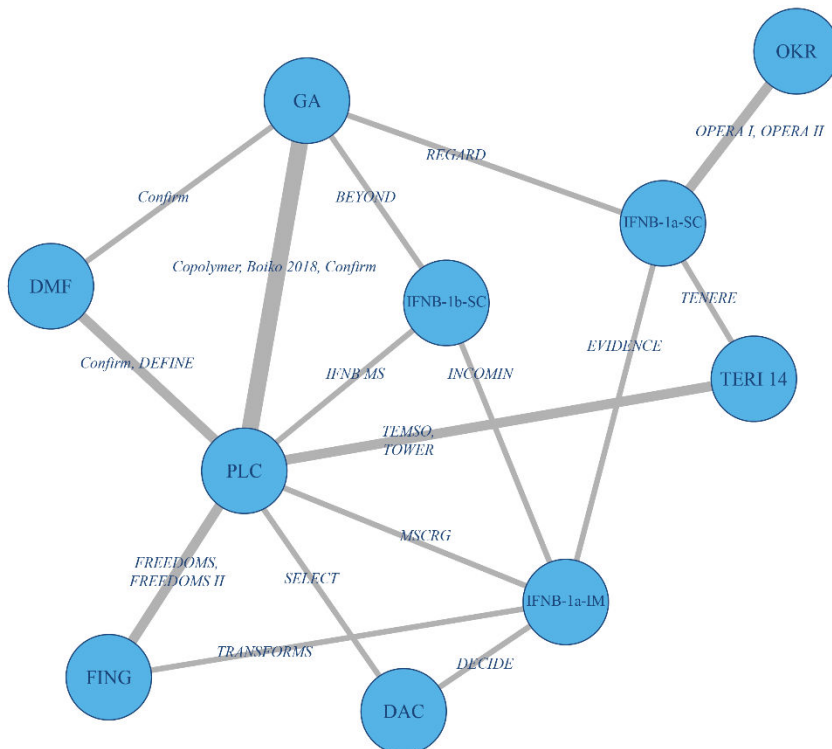


C.3.4. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

C.3.4.1 Scenariusz podstawowy



C.3.4.2 Scenariusz alternatywny



APPENDIX D. ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA: DŁUGOTERMINOWE STOSOWANIE OKRELIZUMABU

W toku prac zidentyfikowano badanie randomizowane Kappos 2011, którego zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.) był przyczyną jego wykluczenia z analizy klinicznej. Dostępne są publikacje dla przedłużenia ww. badania, jednak w jego ramach nie zachowano już randomizacji, przez co także nie spełniły one kryteriów włączenia do analizy klinicznej (Rysunek 8). Jednakże w ramach analizy dodatkowej przedstawiono uzupełniająco dane dot. długoterminowego stosowania OKR (96 tyg. terapii oraz kolejne 48 tyg. obserwacji po zakończeniu leczenia, łącznie 144 tyg.) w ramach badania Kappos 2011.

Rysunek 8.

Leczenie stosowane w ramach przedłużenia badania Kappos 2011 (od 24 tygodnia)

| RCT | 0–24 weeks (Cycle 1) | Placebo (n=54) | OCR 600 mg (n=55) | OCR 2000 mg (n=55) | IFN beta-1a (n=54) |
|--------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Przedłużenie | 24–48 weeks (Cycle 2) | OCR 600 mg | OCR 600 mg | OCR 1000 mg | OCR 600 mg |
| | 48–72 weeks (Cycle 3) | OCR 600 mg | OCR 600 mg | OCR 1000 mg | OCR 600 mg |
| | 72–96 weeks (Cycle 4) | OCR 600 mg | OCR 600 mg | OCR 600 mg | OCR 600 mg |
| | 96–120 weeks (safety follow-up) | Treatment-free follow-up | Treatment-free follow-up | Treatment-free follow-up | Treatment-free follow-up |
| | 120–144 weeks (monitoring/observation) | Treatment-free follow-up | Treatment-free follow-up | Treatment-free follow-up | Treatment-free follow-up |

Kappos, L. et al, 2012 Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 144 results of a phase II, randomised, multicentre trial. P362

D.1. Skuteczność terapii

W fazie przedłużonej, w ramach której wszyscy pacjenci stosowali OKR 600 mg, skuteczność terapii utrzymywała się na wysokim poziomie podobnie jak obserwowana w badaniach OPERA (Tabela 65, Rysunek 9, Wykres 13, Wykres 14).

Tabela 65.

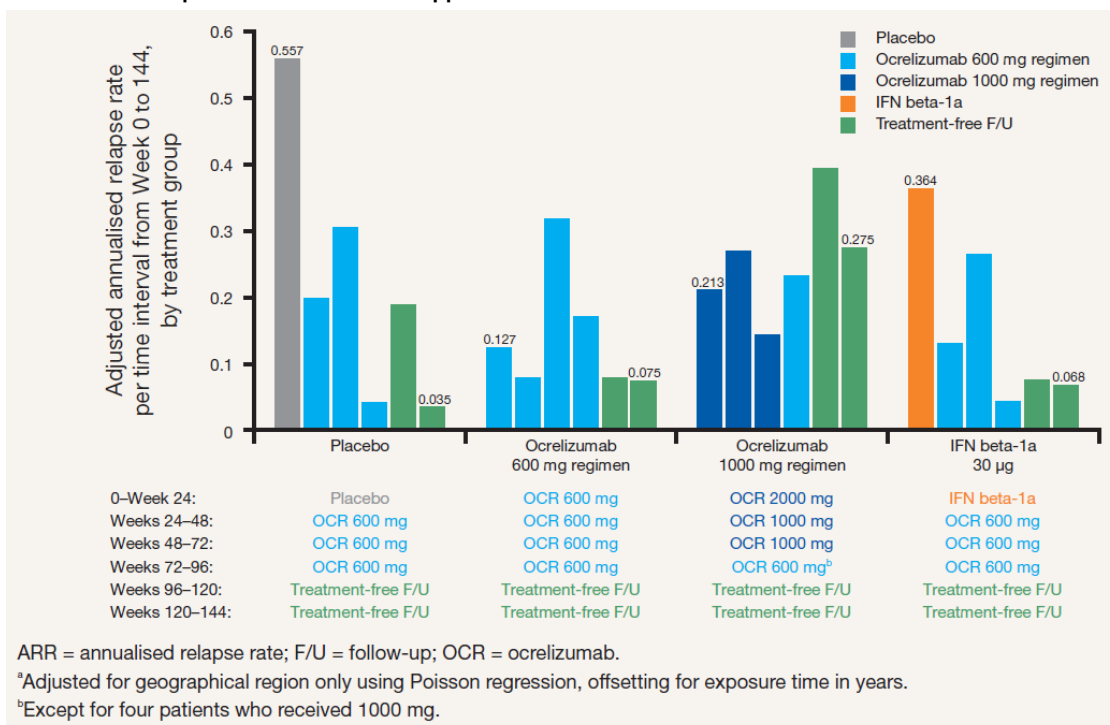
Skuteczność długoterminowego stosowania OKR w badaniu Kappos 2011

| Okres obserwacji | OKR 600 -> OKR 600 | PLC -> OKR 600 | IFN -> OKR 600 |
|--|--------------------|----------------|----------------|
| ARR | | | |
| 0–24 tyg. (faza randomizowana) | 0,13 | 0,64 | 0,36 |
| 0–96 tyg. (24–96 tyg. dla PLC i IFN) | 0,18 | 0,20 | 0,16 |
| 0–120 tyg. | 0,08 | 0,19 | 0,08 |
| 120–144 tyg. | 0,08 | 0,04 | 0,07 |
| Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby | | | |
| 0–96 tyg. | 78% | bd | bd |
| 0–120 tyg. | 92% | bd | bd |

| Okres obserwacji | OKR 600 -> OKR 600 | PLC -> OKR 600 | IFN -> OKR 600 |
|--|--------------------|----------------|----------------|
| Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby lub wolnych od progresji choroby (w EDSS) | | | |
| 0–96 tyg. | 67% | bd | bd |

Pominięto grupę leczoną dawkami 2000 i 1000 mg OKR, która dawkę 600 mg otrzymywała jedynie pomiędzy 72 i 96 tygodniem terapii.

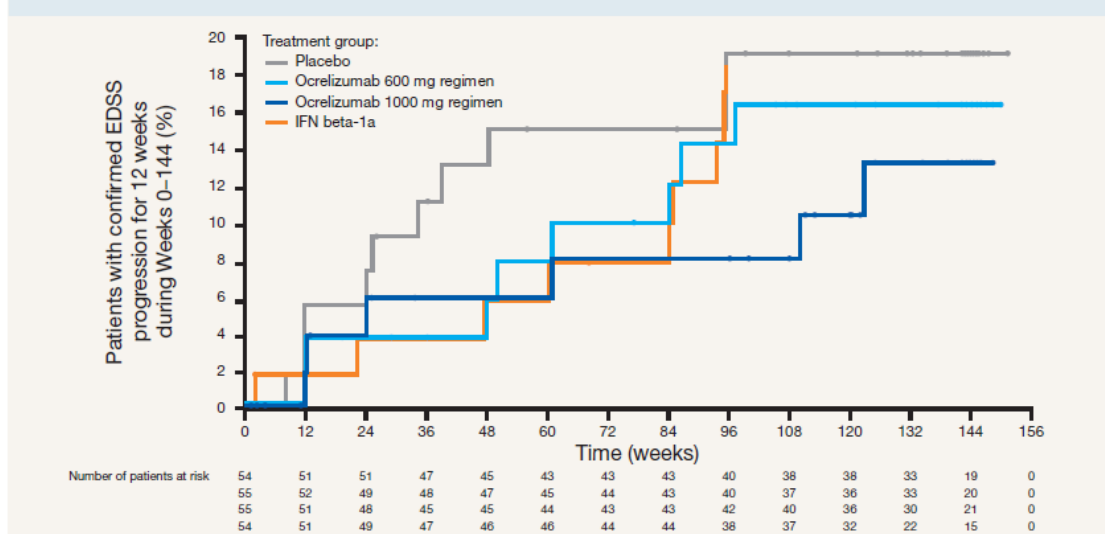
Rysunek 9.
ARR obserwowane w przedłużeniu badania Kappos 2011



Kappos, L. et al, 2012 Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 144 results of a phase II, randomised, multicentre trial. P362

Wykres 13.
Progresja niesprawności CDP12 – badanie Kappos 2011

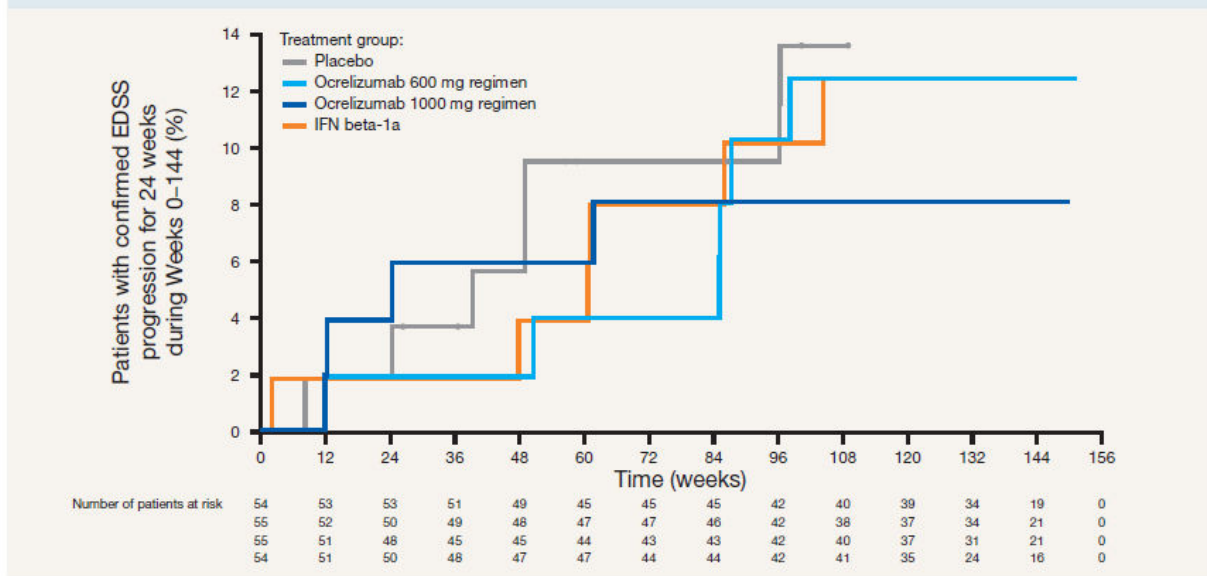
Figure 5a. Proportion of patients with confirmed EDSS progression for 12 weeks over time to Week 144.



Kappos, L. et al, 2012 Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 144 results of a phase II, randomised, multicentre trial. P362

Wykres 14.
Progresja niesprawności CDP24 – badanie Kappos 2011

Figure 5b. Proportion of patients with confirmed EDSS progression for 24 weeks over time to Week 144.



Kappos, L. et al, 2012 Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 144 results of a phase II, randomised, multicentre trial. P362

D.2. Bezpieczeństwo terapii

W trakcie przedłużenia badania nie obserwowano wystąpienia nowych zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano także wzrostu częstości występowania zakażeń (Tabela 66).

Tabela 66.
Bezpieczeństwo terapii OKR w badaniu Kappos 2011

| Okres obserwacji (tyg.) | OKR 600 → OKR 600 | OKR 2000 → OKR 600 | IFN → OKR 600 | PLC → OKR 600 |
|-------------------------|-------------------|--------------------|---------------|---------------|
| AE ogółem | | | | |
| 24–48 | 54% | 51% | 60% | 72% |
| 48–72 | 49% | 59% | 39% | 50% |
| 72–96 | 46% | 48% | 35% | 49% |
| 96–120 | 31% | 52% | 25% | 33% |
| 120–144 | 15% | 40% | 21% | 26% |
| SAE ogółem | | | | |
| 24–48 | 2% | 4% | 6% | 2% |
| 48–72 | 6% | 4% | 8% | 2% |
| 72–96 | 0% | 2% | 4% | 0% |
| 96–120 | 2% | 6% | 0% | 0% |
| 120–144 | 0% | 2% | 2% | 2% |

| Okres obserwacji (tyg.) | OKR 600 -> OKR 600 | OKR 2000 -> OKR 600 | IFN -> OKR 600 | PLC -> OKR 600 |
|--|--------------------|---------------------|----------------|----------------|
| AE prowadzące do zaprzestania terapii | | | | |
| 24-48 | 0% | 0% | 1% | 0% |
| 48-72 | 0% | 2% | 0% | 0% |
| 72-96 | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 96-120 | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 120-144 | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Infekcje ogółem | | | | |
| 24-48 | 36% | 19% | 28% | 34% |
| 48-72 | 20% | 17% | 18% | 12% |
| 72-96 | 11% | 16% | 11% | 20% |
| 96-120 | 19% | 16% | 12% | 16% |
| 120-144 | 7% | 11% | 6% | 11% |
| Ciężkie infekcje | | | | |
| 24-48 | 0% | 0% | 2% | 2% |
| 48-72 | 0% | 4% | 2% | 2% |
| 72-96 | 0% | 0% | 2% | 0% |
| 96-120 | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 120-144 | 0% | 0% | 0% | 0% |

D.3. Charakterystyka badania

| Kappos 2011 | |
|--|--|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR w dawce 600 mg i w dawce 2000 mg względem IFNB-1a-IM i PLC w populacji pacjentów z RRSM | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–55 lat 2. MS zdiagnozowane w oparciu o wytyczne McDonald 3. Uzyskanie wyn ku w skali EDSS 1–6 pkt 4. ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat przed skringiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skringiem 5. Wynik badania MRI mózgu wskazujący na zapalną aktywność choroby z ≥ 6 zmianami T2 lub dwoma rzutami w ciągu 2 ostatnich lat | <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnoza PPMS lub SPMS, 2. RRMS trwające > 15 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringiem wyn ku w skali EDSS ≤ 2 pkt. 3. Uprzednio lub obecnie występująca neurologiczna lub autoimmunologiczne schorzenie 4. Uprzednia terapia rytuksymabem lub terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B, stosowanie w ciągu ostatnich 24 tygodni blokerów transportu limfocytów, stosowanie β interferonów, octanu glatinameru, dożylniej immunoglobuliny, plazmaferezy oraz immunosupresyjnego leczenia w ciągu 12 tygodni, stosowanie układowych glukokortykostekoidów w ciągu ostatnich 4 tygodni oraz nietolerancja IFNB |
| Oceniane punkty końcowe | |
| <p>I-rzędowy PK: liczba powiększonych zmian w sekwencji T1 w 12, 16, 20 i 24 tygodniu</p> <p>Pozostałe PK: ARR, odsetek pacjentów bez rzutu, łączna liczba powiększonych zmian T1 (od 4–24 tyg.), łączna liczba nowych zmian T1, zmiana w całkowitej objętości T2 (do 24 tyg.), bezpieczeństwo</p> | |

| Kappos 2011 | | | | | |
|---|---|--------------------|-------------------|----------------|----|
| Charakterystyka populacji | | | | | |
| Cecha populacji | OKR 600 mg | OKR 2000 mg | IFNB-1a-IM | PLC | |
| Liczba pacjentów | 55 | 55 | 54 | 54 | |
| Odsetek mężczyzn [%] | 36 | 31 | 41 | 33 | |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 35,6 (8,5) | 38,5 (8,7) | 38,1 (9,3) | 38,0 (8,8) | |
| Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS mediana (zakres) | 6,5 (0,5–20,5) | 7,7 (0,25–28,0) | 5,3 (0,8–35,2) | 4,8 (0,6–26,2) | |
| Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) | bd | bd | bd | bd | |
| Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] | Ogółem | 53 | 51 | 31 | 30 |
| | Interferon | bd | bd | bd | bd |
| | Octan glatirameru | bd | bd | bd | bd |
| | Natalizumab | bd | bd | bd | bd |
| | Fingolimod | bd | bd | bd | bd |
| | Fumaran dimetylu | bd | bd | bd | bd |
| | Inne | bd | bd | bd | bd |
| Średnia punktacja w skali EDSS (SD) | 3,5 (1,5) | 3,4 (1,3) | 3,1 (1,5) | 3,2 (1,4) | |
| Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%] | bd | bd | bd | bd | |
| Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia | 3,9 (9,88) | 2,2 (6,33) | 2,3 (5,26) | 1,6 (4,05) | |
| Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD) | bd | bd | bd | bd | |
| Objętość zmian w sekwencji T2 w cm³, średnia (SD) | 13,97 (19,93) | 13,18 (14,27) | 13,21 (17,21) | 8,95 (9,78) | |
| Znormalizowana objętość mózgu w cm³, średnia (SD) | bd | bd | bd | bd | |
| Interwencja | | | | | |
| Schemat badania | Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1:1 OKR 600 mg vs OKR 2000 mg vs INF-β 1a-IM vs PLC przez 24 tygodnie, następnie przedłużenie badania ze stosowaniem OKR w każdym z ramion ^a | | | | |
| Interwencje | <p><u>OKR 600 mg</u>: infuzja dożylna w dawce 600mg podawana o 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300mg, podana 1. i 15. dnia)</p> <p><u>OKR 2000 mg</u>: infuzja dożylna w dawce 2000mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 1000mg, podana 1. i 15. dnia), w 72 tygodniu zmieniono dawkowanie na 600mg.</p> <p><u>IFNB-1a-IM</u>: podawany domięśniowo w dawce 30 μg 1 x w tygodniu przez 24 tyg.</p> <p><u>PLC</u>: podawany w 1. i 15. dnia pierwszego cyklu leczenia – przez 24 tyg.</p> | | | | |
| Okres interwencji / obserwacji po zakończeniu leczenia | OI: 24 tyg. faza badania RCT, następnie przedłużenie badania trwające 72 tyg. ^a /48 tyg. (po zakończeniu przedłużeniu badania) | | | | |

| Kappos 2011 | | | | |
|--|---|--|--|---|
| Metodyka | | | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA | | | |
| Randomizacja | TAK, za pomocą list randomizacyjnych i systemu IVRS, schemat 1:1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia | | | |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe (IVRS) | | | |
| Kierunek badania | Prospektywny | | | |
| Zaślepienie | TAK, podwójnie zaślepienie z maskowaniem (z wyjątkiem grupy IFNB-1a-IM, przy której tylko osoba oceniająca wynik była zaślepiona) | | | |
| Utrata z badania (%) | 6/55 (11%) opis prawidłowy: 4 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 2 – AE | 9/55 (16%) opis prawidłowy, 3 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 2 – AE, 1 – zgon, 1 – naruszenie protokołu badania, 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – odmowa przyjęcia leczenia | 5/54 (9%) opis prawidłowy, 3 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 2 – AE | 2/54 (4%) opis prawidłowy, 1 – odmowa przyjęcia leczenia, 1 – brak skuteczności terapii |
| Metodyka implementacji danych utraconych | Brak imputacji danych dla brakujących danych z ARR. W przypadku brakujących danych związanych z liczbą zmian T1 w danym punkcie czasowym, imputacje przeprowadzono poprzez przypisanie średniej dostępnej po obserwacji bazowej i przed 24 tyg. | | | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | Raportowano zdarzenia występujące w 24-tygodniowych przedziałach czasowych (0–24, 24–48 tyg., 48–72 tyg., 72–96 tyg., 96–120 tyg., 120–144 tyg.) | | | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | <i>Superiority</i> | | | |
| Metoda analizy wyników | ITT | | | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Kanada, Włochy, Meksyk, Holandia, Rosja, Rumunia, Serbia, Słowacja, Hiszpania, Szwajcaria, Ukraina, , USA, Wielka Brytania) | | | |
| Sponsor badania | F. Hoffmann – La Roche | | | |

Przedstawiono wyniki dla okresu 0–24 tyg i 24–48 tyg. Faza kontrolna (kontrola względem IFNB-1a- M i PLC trwała 24 tyg, później wszyscy pacjenci stosowali OKR. W przypadku pacjentów z OKR 2000 mg w 72 tygodniu zmieniono dawkowanie na 600 mg.

Źródła danych (Aneks D):

- Lancet. 2011 Nov 19;378(9805):1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Kappos L1, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL.
- Hauser, S. et al, 2012 Long-term efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Week 96 results of a phase II, randomized, multicenter trial
- Hauser, S. et al, 2013 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)
- Kappos, L. et al, 2012 Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 144 results of a phase II, randomised, multicentre trial
- Kappos, L. et al, 2011 Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 96 results of a phase II, randomised, multicentre trial

APPENDIX E.

E.1. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 67.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (przeszukanie dla RCT)

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|-----|---------------------|---------------------|--|--|
| 1. | ADVANCE | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>The Lancet Neurology</i> . 2014;13(7):657-65. |
| 2. | AFFIRM | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006;354(9):899-910. |
| 3. | Agarwal 2012 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology</i> . 2012;78:Suppl.1:P07.102. |
| 4. | Agius 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>CNS Neuroscience & Therapeutics</i> . 2014 May; 20(5):446-51. |
| 5. | Antel 2012 | Metodyka | Długoterminowa ocena bezpieczeństwa | <i>Neurology</i> . 2012 April;78:Suppl.1:P01.129. |
| 6. | Arnason 2009 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>19th World Congress of Neurology, Poster Abstracts / Journal of the Neurological Sciences</i> . 2009;285:S1:S211. |
| 7. | Arnold 2008 | Interwencja | Porównanie GA vs GA+mitoksantron | <i>Journal of Neurology</i> . 2008;255(10):1473-1478. |
| 8. | Arnold 2011 | Typ publikacji | Poster konferencyjny | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2011;17(10):Suppl.1:369-370. |
| 9. | Arnold 2012 | Typ publikacji | Poster konferencyjny | <i>Neurology. Meeting Abstract</i> . 2012;78:1. |
| 10. | Arnold 2012b | Inne | Duplikat | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;18:4:Suppl.1:397-398. |
| 11. | Arnold 2012c | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology</i> . 2012;78:Suppl.1:S11.003. |
| 12. | Arnold 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2013;1:452-53. |
| 13. | Arnold 2014 | Metodyka | Analiza wtórna wyników badań klinicznych | <i>Journal of Neurology</i> . 2014;Suppl.1:261:93. |
| 14. | Arnold 2014b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Journal of Neurology</i> . 2014;261(9):1794-802. |
| 15. | Arnold 2014c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Neurological Surgery, Istanbul, Turkey</i> . 2014.EP1150 |
| 16. | Arnold 2014d | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:97. |
| 17. | Arnold 2014e | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology</i> . 2014;261(12):2429-37. |
| 18. | Arnold 2014f | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2014;16:Suppl.3:DX24. |
| 19. | Arnold 2014g | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>BMC Neurology</i> . 2014;14:240. |
| 20. | Arnold 2014h | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Mult Scler</i> . 2014;20(Suppl 1):P051. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|-----|-----------------------------|---------------------|--|---|
| 21. | Arnold 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.246.</i> |
| 22. | Arnold 2015b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.266.</i> |
| 23. | Arnold 2015c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:264-65.</i> |
| 24. | Arnold 2015d | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:257-58.</i> |
| 25. | Arnold 2015e | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:568-69.</i> |
| 26. | Arnold 2015f | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Mult Scler. 2015;21(Suppl 11):255-56.</i> |
| 27. | Arnold 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:610-11.</i> |
| 28. | Arnold 2016b | Metodyka | Analiza post-hoc | <i>Neurology. 2016;87(2):e24.</i> |
| 29. | Arnold 2016c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:194.</i> |
| 30. | Arnold 2016d | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016.P11178.</i> |
| 31. | Arnold 2016e | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:329.</i> |
| 32. | Arnold 2016f | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:514-15.</i> |
| 33. | Arnold 2016g | Metodyka | Analiza dodatkowa wyników badania głównego | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22;Suppl.3:P1011.</i> |
| 34. | Arroyo 2013 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Journal of Neurology. 2013;260:S121-S22.</i> |
| 35. | Arroyo Gonzalez 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016.P22099</i> |
| 36. | Bajer-Kornek 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>European Journal of Paediatric Neurology. 2015; 19: 22.</i> |
| 37. | Balcer 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2010;1:183.</i> |
| 38. | Balcer 2011 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology. 2011;258:150.</i> |
| 39. | Balcer 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2012;1:241.</i> |
| 40. | Balcer 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2013;333:Suppl.1:375.</i> |
| 41. | Bandari 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2013;2(1):45-56.</i> |
| 42. | Barbero 2006 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2006;12(1):72-76.</i> |
| 43. | Barbero 2006 | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2006;12(1):72-76.</i> |
| 44. | Barkhof 2007 | Populacja | CIS | <i>Archives of Neurology. 2007;64(9):1292-1298.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------------|---------------------|---|---|
| 45. | Barkhof 2009 | Typ publikacji | Poster konferencyjny | <i>Multiple Sclerosis. 2009;15(9):Suppl.S:21.</i> |
| 46. | Barkhof 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17(10) Suppl.1:406.</i> |
| 47. | Barkhof 2013 | Metodyka | Badanie korelacji | <i>Journal of Neurology. 2013;260:Suppl.1:50.</i> |
| 48. | Barkhof 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Journal of Neurology. 2014;21:Suppl.1:126-127.</i> |
| 49. | Barkhof 2014b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2014;20(13):1704-13.</i> |
| 50. | Barkhof 2014c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery, Istanbul, Turkey. 2014.EP1143.</i> |
| 51. | Barkhof 2014d | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:100-01.</i> |
| 52. | Barkhof 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:231-32.</i> |
| 53. | Barkhof 2015b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:44-45.</i> |
| 54. | Barkhof 2015c | Populacja | Pacjenci z pierwszym epizodem demielinizacyjnym | <i>Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.250.</i> |
| 55. | Barkhof 2015d | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84</i> |
| 56. | Barkhof 2015e | Populacja | CIS | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:238-39.</i> |
| 57. | Barkhof 2017 | Metodyka | Analiza dodatkowa wyników badania głównego | <i>Neurology. 2017;88:16:Suppl.1.</i> |
| 58. | Barnes 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, Conference: Association of British Neurologists, ABN. 2015;86(11).</i> |
| 59. | Bar-Or 2012 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Journal of Neurology. 2012;19:Suppl.1:356.</i> |
| 60. | Bar-Or 2012b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Meeting Abstract. 2012;78:1.</i> |
| 61. | Bar-Or 2013 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2013;260(9):2297-2305.</i> |
| 62. | Bar-Or 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.234.</i> |
| 63. | Bar-Or 2015b | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:303-04.</i> |
| 64. | Bar-Or 2015c | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.229.</i> |
| 65. | Bashir 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2013;15:Suppl.3:42.</i> |
| 66. | Bashir 2013b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(10):1418-19.</i> |
| 67. | Bass 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2011;13:Suppl.3:5.</i> |
| 68. | Bass 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17:Suppl.1:DX11.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|-----|-------------------------|---------------------|--|---|
| 69. | Bass 2016 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16):Suppl.1.</i> |
| 70. | Bastianello 1994 | Metodyka | Wstępne wyniki badań | <i>Canadian Journal of Neurological Sciences. 1994;21(3):266-270.</i> |
| 71. | Bates 2009 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2009;11:Suppl.2:34.</i> |
| 72. | Bennett 2015 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:233-34.</i> |
| 73. | Bennett 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86:Suppl.1.</i> |
| 74. | Bennett 2016b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:279-80.</i> |
| 75. | Bergvall 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:117-18.</i> |
| 76. | Bergvall 2014b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. 2014;82(10):Suppl.1.</i> |
| 77. | Bermel 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2010;16(5):588-596.</i> |
| 78. | Bermel 2011 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2011;1:460.</i> |
| 79. | Bermel 2016 | Metodyka | Opis metodyki badania | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:615-16.</i> |
| 80. | Bermel 2016b | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:Suppl.3:615-616.</i> |
| 81. | Bertolotto 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:287-88.</i> |
| 82. | Beutler 1996 | Interwencja | Niezgodna dawka | <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1996;93(4):1716-20.</i> |
| 83. | Bonavita 2006 | Metodyka | Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej | <i>Neurological Sciences. 2006;27:Suppl.5:365-68.</i> |
| 84. | Bornstein 1987 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>New England Journal of Medicine. 1987;317(7):408-14.</i> |
| 85. | Bornstein 1991 | Populacja | SPMS i PPMS | <i>Neurology. 1991;41(4):533-539.</i> |
| 86. | Bornstein 1993 | Metodyka | Rozdział książki | <i>Bornstein M.B., Johnson K.P. (1992) Treatment of Multiple Sclerosis with Copolymer I. In: Rudick R.A., Goodkin D.E. (eds) Treatment of Multiple Sclerosis. Clinical Medicine and the Nervous System.</i> |
| 87. | Boster 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17:Suppl.1:DX13.</i> |
| 88. | Boster 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86:Suppl.1.</i> |
| 89. | Boyko 2011 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17(10):Suppl.1:419.</i> |
| 90. | Boyko 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology. 2012;19:Suppl.1:715.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|---------------------------|---------------------|---|---|
| 91. | Boyko 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of the Neurological Sciences.</i> 2015;357:300-01. |
| 92. | Boyko 2015b | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>European Journal of Neurology.</i> 2015;22:616. |
| 93. | Boyko 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2016;22:287. |
| 94. | Boyko 2016b | Inne | Publikacja w języku rosyjskim | <i>Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.</i> 2016;116(10. Vyp. 2):61-67. |
| 95. | Boyko 2017 | Inne | Publikacja w języku rosyjskim | <i>Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.</i> 2017;117(2. Vyp. 2):107-113. |
| 96. | Brak autora, 2000 | Typ publikacji | Komentarz | <i>Deutsche Apotheker Zeitung.</i> 2000;140(50):38. |
| 97. | Brak autora, 2009 | Typ publikacji | Komentarz | <i>Prescrire International.</i> 2009 Dec;18(104):252. |
| 98. | Brak autora, 2016 | Metodyka | Niezgodna metodyka | <i>Multiple Sclerosis. Conference: ACTRIMS Forum.</i> 2016;22:Suppl 2. |
| 99. | Brinar 2013 | Typ publikacji | Abstrakt konferencyjny | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2013;19(11):Suppl.1:283-284. |
| 100. | Byrne 2003 | Metodyka | Niezgodna metodyka | <i>Neurology.</i> 2003;60(11):1872; author reply 72-3. |
| 101. | Cabrera-Gomez 2003 | Inne | Język publikacji (hiszpański) | <i>Revista de Neurologia.</i> 2003;37(3):214-20. |
| 102. | Cadavid 2009 | Populacja | Część pacjentów z CIS | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.</i> 2009;80(12):1337-1343. |
| 103. | Cadavid 2009b | Populacja | Część pacjentów z CIS | <i>Neurology.</i> 2009;72(23):1976-1983. |
| 104. | Cadavid 2010 | Metodyka | Analiza post-hoc | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2010;16(10):Suppl.1:142. |
| 105. | Cadavid 2011 | Populacja | CIS | <i>Multiple Sclerosis Journal.</i> 2011;17(9):1113-1121. |
| 106. | CADTH 2014 | Metodyka | Raport agencji oceny technologii lekowych | <i>Teriflunomide (Aubagio) (14 mg Film-coated Tablet): [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Oct. 5.,</i> |
| 107. | Calabrese 2009 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2009;15(9):Suppl.S:14. |
| 108. | Calabresi 2007 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology.</i> 2007;69(14):1391-1403. |
| 109. | Calabresi 2010 | Typ publikacji | Poster konferencyjny | <i>Annals of Neurology.</i> 2010;68:Suppl.14:54. |
| 110. | Calabresi 2010b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2010;12:Suppl.1:W05. |
| 111. | Calabresi 2012 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2012;18(4):Suppl.1:205-206. |
| 112. | Calabresi 2012b | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology.</i> 2012;79(11):e90-e91. |
| 113. | Calabresi 2012c | Metodyka | Opis metodyki badania ADVANCE | <i>Neurology. Meeting Abstract.</i> 2012;78:1. |
| 114. | Calabresi 2013 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2013;15:Suppl.3:DX05. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|----------------------------|---------------------|---|---|
| 115. | Calabresi 2014 | Inne | Korekta | <i>The Lancet Neurology. 2014;13:545-56.</i> |
| 116. | CAMMS223 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>New England Journal of Medicine. 2008;359(17):1786-801.</i> |
| 117. | Camu 2013 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2013;1:517.</i> |
| 118. | Camu 2013b | Metodyka | Analiza wtórna wyników badania klinicznego | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(11):Suppl.1:517.</i> |
| 119. | CARE I and CARE II | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology. 2016;87(14):1464-72.</i> |
| 120. | CARE-MS I | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Lancet. 2012;380(9856):1819-28.</i> |
| 121. | CARE-MS II | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Lancet. 2012;380(9856):1829-39.</i> |
| 122. | Casady 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2014;16:Suppl.3:DX42.</i> |
| 123. | Cascione 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2014;16:Suppl.3:DX46.</i> |
| 124. | Cascione 2014b | Metodyka | Wyniki analizowane z użyciem modelu | <i>Neurology. 2014;82(10):Suppl.1.</i> |
| 125. | Cascione 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84</i> |
| 126. | Cascione 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17:Suppl.1:DX14.</i> |
| 127. | Cascione 2015c | Metodyka | Faza przedłużona badania głównego włączonego do analizy | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:575.</i> |
| 128. | Castro-Borrero 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD, USA. June 2016.</i> |
| 129. | Chahin 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neuro-Ophthalmology. 2015;35(1):6-11.</i> |
| 130. | Chan 2014 | Inne | Duplikat | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:110</i> |
| 131. | Chan 2015 | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:298.</i> |
| 132. | Chan 2015b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:297.</i> |
| 133. | Chan 2015c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:529.</i> |
| 134. | Chan 2015d | Inne | Duplikat | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.215.</i> |
| 135. | Chan 2016 | Typ publikacji | Abstrakt konferencyjny | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. May 2016. P21114</i> |
| 136. | Chin 2012 | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology. 2012;259(1):Suppl.1:70-71.</i> |
| 137. | Chin 2012 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Int J MS Care. 2013;15(Suppl 3):DX17.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------------|---------------------|-------------------------------------|---|
| 138. | Chinea 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. 2014;82(10):Suppl.1.</i> |
| 139. | Chinea Martinez 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Advances in Therapy. 2014;31(10):1072-81.</i> |
| 140. | Chitnis 2017 | Populacja | Pacjenci pediatryczni | <i>Neurology. 2017;88(16):Suppl.1.</i> |
| 141. | Clanet 2001 | Metodyka | Przegląd niesystematyczny | <i>Clinical Drug Investigation. 2001;21(4):307-318.</i> |
| 142. | Clanet 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery, Istanbul, Turkey. 2014;PP1220</i> |
| 143. | CLARITY | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>New England Journal of Medicine. 2010;362(5):416-26.</i> |
| 144. | Cofield 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:391-92.</i> |
| 145. | Cofield 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:414-15.</i> |
| 146. | Cohan 2015 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:260-61.</i> |
| 147. | Cohen 2009 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2009;15(9):Suppl.S:132.</i> |
| 148. | Cohen 2009b | Typ publikacji | Poster | <i>Proceedings of American Academy of Neurology, Seattle. 2009</i> |
| 149. | Cohen 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2010;12:Suppl.1:P07.</i> |
| 150. | Cohen 2010b | Inne | Duplikat | <i>New England Journal of Medicine. 2010;362:402-415.</i> |
| 151. | Cohen 2010c | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Int J MS Care. 2010;12(Suppl 1):19-20.</i> |
| 152. | Cohen 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2011;258:Suppl.1:258.</i> |
| 153. | Cohen 2013 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2013;260(8):2023-2032.</i> |
| 154. | Cohen 2013b | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(11):Suppl.1:268.</i> |
| 155. | Cohen 2013c | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2013;15:Suppl.3:10-11.</i> |
| 156. | Cohen 2013d | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2013;10:1396-7.</i> |
| 157. | Cohen 2014 | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Multiple Sclerosis. 2014;20:Suppl.1:38-9.</i> |
| 158. | Cohen 2015 | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Multiple Sclerosis. 2015;11:Suppl.1:536-7.</i> |
| 159. | GATE | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>JAMA Neurology. 2015;72(12):1433-1441.</i> |
| 160. | Cohen 2016 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16):Suppl.1.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|--------------------|---------------------|---|---|
| 161. | Cohen 2016b | Metodyka | Faza przedłużona badania głównego włączonego do analizy | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> . 2016;87(5):468-75. |
| 162. | Coles 2008 | Inne | Duplikat | <i>New England Journal of Medicine</i> . 2008;359(17):1786-1801. |
| 163. | Coles 2009 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(9):Suppl.S:277. |
| 164. | Coles 2009b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(9):Suppl.S:135. |
| 165. | Coles 2010 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):Suppl.1:134-135. |
| 166. | Coles 2011 | Typ publikacji | Poster konferencyjny | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2011;17(10):Suppl.1:510. |
| 167. | Coles 2011b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Lancet Neurology</i> . 2011;10(4):338-48. |
| 168. | Coles 2012 | Typ publikacji | Poster konferencyjny | <i>Neurology. Meeting Abstract</i> . 2012;78:1. |
| 169. | Coles 2012b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology</i> . 2012;78(14):1069-78. |
| 170. | Coles 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology</i> . 2014;82(10):Suppl.1. |
| 171. | Coles 2014b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:107-08. |
| 172. | Coles 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84. |
| 173. | Coles 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2016;86(16):P3.053. |
| 174. | Coles 2016b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;22:75-76. |
| 175. | Comi 1999 | Inne | Duplikat | <i>Neurology</i> . 1999;52(6):A289. |
| 176. | Comi 2001 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Neurology</i> . 2001;56(8):A255-A255. |
| 177. | Comi 2009 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Journal of Neurology</i> . 2009;256:S49-S50. |
| 178. | Comi 2010 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2010;12:Suppl.1:23. |
| 179. | Comi 2010b | Metodyka | Porównanie różnych dawek tej samej interwencji | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(2):197-207. |
| 180. | Comi 2011 | Interwencja | Niezgodna dawka | <i>Annals of Neurology</i> . 2011;69(1):75-82. |
| 181. | Comi 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;18(4):Suppl.1:460. |
| 182. | Comi 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 2013;333:Suppl.1:e376. |
| 183. | Comi 2014 | Populacja | CIS | <i>European Journal of Neurology</i> . 2014;21:Suppl.1:127-128. |
| 184. | Comi 2014b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:93-94. |
| 185. | Comi 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:535-36. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|------------------------|---------------------|-----------------------------------|--|
| 186. | Comi 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:283-84.</i> |
| 187. | Comi1998 | Metodyka | Opis badań w toku | <i>Annals of Neurology. 1998;44(3):507.</i> |
| 188. | Confavreux 2012 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Journal of Neurology. 2012;19:Suppl.1:88.</i> |
| 189. | Confavreux 2014 | Inne | Duplikat | <i>The Lancet Neurology. 2014;13(3):247-256.</i> |
| 190. | Viglietta 2014 | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Value in Health. 2014;17(7):392.</i> |
| 191. | Cook 2009 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Journal of Neurology. 2009;256:128.</i> |
| 192. | Cook 2009b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2009;11(Suppl 2):S130.</i> |
| 193. | Cook 2010 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2011;13:Suppl.3:107.</i> |
| 194. | Cook 2010b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2010;12:Suppl.1:24.</i> |
| 195. | Cook 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2011;258:260</i> |
| 196. | Cook 2011b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17(5):578-93.</i> |
| 197. | Cook 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16):Soppl.1.</i> |
| 198. | Cook 2016b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology. 2016;86:Suppl.16:P3.058.</i> |
| 199. | Cookfair 1996 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Ann Neurol. 1996;40(3):T234-T34.</i> |
| 200. | Coyle 2009 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2009;11:Suppl.2:107.</i> |
| 201. | Coyle 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:113.</i> |
| 202. | Coyle 2014b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:114.</i> |
| 203. | Coyle 2014c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. 2014;82(10):Suppl.1.</i> |
| 204. | Coyle 2015 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(17):P7.220.</i> |
| 205. | Coyle 2015 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Mult Scler. 2015;86(Suppl 16):594-95.</i> |
| 206. | Coyle 2016 | Populacja | CIS | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16):Suppl.1.</i> |
| 207. | Coyle 2016b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:803.</i> |
| 208. | Coyle 2016c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16):Suppl.1.</i> |
| 209. | Coyle 2016d | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:776.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-------------------------|---------------------|--|--|
| 210. | Coyle 2016e | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016;P31170.</i> |
| 211. | Crayton 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2013;15:Suppl.3:DX21.</i> |
| 212. | Crayton 2013b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology. 2013;260:Suppl.1:127.</i> |
| 213. | Crayton 2016 | Metodyka | Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16):Suppl.1.</i> |
| 214. | Cree 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Meeting Abstracts. 2013;80:1.</i> |
| 215. | Cree 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2014;82(10):Suppl.1.</i> |
| 216. | Cree 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:302-03.</i> |
| 217. | Cree 2016 | Metodyka | Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86:Suppl.1.</i> |
| 218. | Cree 2016b | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22(6):NP22.</i> |
| 219. | Cui 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. 2016;87(2):E24.</i> |
| 220. | Cuker 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:279-80.</i> |
| 221. | Cutter 2012 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(4):Suppl.1:28-29.</i> |
| 222. | Cutter 2013 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. Meeting Abstracts. 2013;80:1.</i> |
| 223. | Cutter 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:559.</i> |
| 224. | Cutter 2015b | Metodyka | Niezgodna metodyka | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:819.</i> |
| 225. | Cutter 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86:Suppl.1.</i> |
| 226. | Daigl 2016 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Value in Health 2016;19(7):A435.</i> |
| 227. | Dalton 2004 | Populacja | >30% SPMS | <i>Journal of Neurology. 2004;251(4):407-413.</i> |
| 228. | Daniels 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(1):80-89.</i> |
| 229. | David 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD, USA. 2016;DX26</i> |
| 230. | De Castro 1995 | Interwencja | Niezgodne dawkowanie | <i>Journal of Clinical Pharmacology. 1995;35(6):627-632.</i> |
| 231. | De Stefano 2009 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2009;15(9):Suppl.S:231.</i> |
| 232. | De Stefano 2010 | Metodyka | Badanie retrospektywne | <i>Neurology. 2010;74(23):1868-1876.</i> |
| 233. | De Stefano 2010b | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2010;16(10):Suppl.1:303.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-------------------------|---------------------|---|--|
| 234. | IMPROVE | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010 Jul;16(7):888-92 |
| 235. | De Stefano 2012 | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 2012;312(1-2):97-101. |
| 236. | De Stefano 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 65Th American Academy Of Neurology Annual Meeting San Diego, Ca United States. Conference Start. (1 Meeting Abstracts) 2013</i> ;80. |
| 237. | De Stefano 2014 | Populacja | Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach | <i>Journal of Neurology</i> . 2014;261:Suppl.1:18-19. |
| 238. | De Stefano 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(14):P3.246. |
| 239. | De Stefano 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;22:216-17. |
| 240. | De Stefano 2016b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology</i> . 2016;23:532. |
| 241. | De Stefano 2016c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen</i> . 2016; P22098. |
| 242. | De Stefano 2016d | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2016;7:98-101. |
| 243. | De Vera 2010 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):Suppl.1:295-296. |
| 244. | Derfuss 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2015;31(9):1687-91. |
| 245. | Derfuss 2015b | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(14):P7.217. |
| 246. | Derfuss 2016 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2016;8:124-30. |
| 247. | Derfuss 2016b | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;22:Suppl.3:637-638. |
| 248. | Devonshire 2012 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>The Lancet Neurology</i> . 2012;11(5):420-428. |
| 249. | Deykin 2014 | Metodyka | Ponowna randomizacja do IFNB-1a w 125 µg Q2W lub Q4W pod koniec pierwszego roku badania | <i>Neurology</i> . 2014;82(10):Suppl.1. |
| 250. | Di Marco 2010 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):Suppl.1:290. |
| 251. | Dimarco 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2014;3(5):629-638. |
| 252. | DMSG | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology</i> . 2006;66(7):1056-60. |
| 253. | Dong 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:118. |
| 254. | Duquette 2001 | Inne | Duplikat | <i>Neurology</i> . 2001;57(12):Suppl.5:3-9. |
| 255. | Duquette 2011b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2011;13:Suppl.3:33. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|--|---------------------|--|---|
| 256. | Duquette 2011b | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2011;13:Suppl.3:75. |
| 257. | Durelli 1994 | Metodyka | Niezgodna interwencja | <i>Neurology.</i> 1994;44(3 Pt 1):406-13. |
| 258. | Durelli 1996 | Metodyka | Niezgodna interwencja | <i>Neurology.</i> 1996;47(1):123-9. |
| 259. | Durelli 2001 | Metodyka | Badanie kohortowe | <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.</i> 2001;86(8):3525-3532. |
| 260. | Durelli 2005 | Typ publikacji | Komentarz | <i>Journal of Neurology.</i> 2005;252:Suppl.3:iii38-iii43. |
| 261. | Durelli 2008 | Metodyka | Porównanie różnych dawek tej samej interwencji | <i>Journal of Neurology.</i> 2008;255(9):1315-1323. |
| 262. | Edan 1995 | Interwencja | Niezgodna interwencja | <i>Neurology.</i> 1995;242:Suppl.2:38. |
| 263. | Edan 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology.</i> 2015;22:442. |
| 264. | Edwards 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2013;1:231-32. |
| 265. | Edwards 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2015;1:530. |
| 266. | Elkins 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology.</i> 2012;259(1):Suppl. 1:67. |
| 267. | Elkins 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN.</i> 2014;82(10):Suppl. 1. |
| 268. | Elkins 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2015;2(2):E65. |
| 269. | Etemadifir 2006 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> 2006;113(5):283-7. |
| 270. | European /Canadian Glatiramer Acetate trial | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Annals of Neurology.</i> 2001;49(3):290-7. |
| 271. | European Medicines Agency 2013 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf . |
| 272. | Evilevitch 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Journal of the Neurological Sciences.</i> 2015;357:e303. |
| 273. | Fam 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology.</i> 2016;23:664. |
| 274. | Fam 2016b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen.</i> 2016; P31134 |
| 275. | Fam 2016c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN.</i> 2016;86(16):Suppl. 1. |
| 276. | Fang 2015 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN.</i> 2015;84(14):P7.271. |
| 277. | Fernandez 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology.</i> 2015;22:823. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-------------------------|---------------------|---|--|
| 278. | Fernandez 1995 | Interwencja | Naturalny IFN | <i>Multiple Sclerosis</i> . 1995;1:Suppl.1:67-69. |
| 279. | Fernandez 2013 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology</i> . 2013;260:Suppl.1:14. |
| 280. | Fernandez 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology</i> . 2014;261:Suppl.1:19-20. |
| 281. | Fernandez 2014b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:96. |
| 282. | Fernandez 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(14):P7.231. |
| 283. | Fernandez 2015b | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(14):P3.239. |
| 284. | Fernandez 2015c | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:687. |
| 285. | Fernandez 2016 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;22(6):NP3. |
| 286. | Filippi 2000 | Populacja | PPMS | <i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 2000;176(1):42-4. |
| 287. | Filippi 2001 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology</i> . 2001;57(4):731-33. |
| 288. | Filippi 2001b | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka | <i>Journal of Neurosurgery</i> . 2001;187:Suppl.1. |
| 289. | Filippi 2006 | Interwencja | Niezgodne dawkowanie | <i>The Lancet Neurology</i> . 2006;5(5):383. |
| 290. | Filippi 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):Suppl.1:158-159. |
| 291. | Filippi 2011 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology</i> . 2011;14:1222-8. |
| 292. | Filippi 2011b | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology</i> . 2011;76(14):1222-1228. |
| 293. | Filippini 2017 | Populacja | Pacjenci po pierwszym ataku klinicznym sugerującym rozpoznanie MS | <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2017 2017;4:CD012200. |
| 294. | Fiore 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology</i> . 2016;87(2):e22. |
| 295. | Fisher 2000 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2000;6(6):373-377. |
| 296. | Fisher 2002 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology</i> . 2002;59(9):1412-1420. |
| 297. | Fisher 2010 | Metodyka | Analiza post hoc | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):Suppl.1:303. |
| 298. | Fitzgerald 2015 | Populacja | CIS | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:399-400. |
| 299. | Fitzgerald 2015b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>JAMA Neurology</i> . 2015;72(12):1458-65. |
| 300. | Flechter 2002 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 2002;197(1-2):51-55. |
| 301. | Foley 2015 | Populacja | Niezgodna populacja | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:249-51. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|---------------------|---------------------|--|---|
| 302. | Fox 2009 | Inne | Duplikat | <i>MULTIPLE SCLEROSIS 2009 Vol. 15, No. 11, pp. 1396-1397</i> |
| 303. | Fox 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2010;12:Suppl.1:43.</i> |
| 304. | Fox 2011 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17(10):Suppl.1:417.</i> |
| 305. | Fox 2011b | Metodyka | Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii NAT na początku badania I dopiero później randomizowani do grupy NAT lub PLC. | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17(10):Suppl.1:509-510.</i> |
| 306. | Fox 2012 | Inne | Duplikat | <i>New England Journal of Medicine. 2012;25:367(17):1673.</i> |
| 307. | Fox 2012b | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. Meeting Abstract. 2012;781.</i> |
| 308. | Fox 2013 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 65Th American Academy Of Neurology Annual Meeting San Diego, Ca United States. Conference Start. (1 Meeting Abstracts) 2013;80.</i> |
| 309. | Fox 2013b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(11):Suppl.1:469.</i> |
| 310. | Fox 2013c | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Journal of Neurology. 2013;260:Suppl.1:74.</i> |
| 311. | Fox 2013d | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2013;333:Suppl.1:e368.</i> |
| 312. | Fox 2014 | Metodyka | Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii NAT na początku badania I dopiero później randomizowani do grupy NAT lub PLC. | <i>Neurology. 2014;82(17):1491-1498.</i> |
| 313. | Fox 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:101-02.</i> |
| 314. | Fox 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.278.</i> |
| 315. | Fox 2015 | Interwencja | Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84</i> |
| 316. | Fox 2015 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Value in Health. 2015;18(7):A750.</i> |
| 317. | Fox 2015 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:530-31.</i> |
| 318. | Fox 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:596-97.</i> |
| 319. | Fox 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD. 2016.</i> |
| 320. | Fox 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2016;363:188-94.</i> |
| 321. | Fox 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:349.</i> |
| 322. | Francis 2005 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 2005;65(1):48-55.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|--|--|
| 323. | Francis 2011 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2011;13:Suppl.3:100.</i> |
| 324. | Freedman 1999 | Interwencja | Niezgodna dawka | <i>Neurology. 1999;53(4):679-686.</i> |
| 325. | Freedman 2000 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. 2000;54:2351.</i> |
| 326. | Freedman 2005 | Interwencja | Niezgodna dawka | <i>Multiple Sclerosis. 2005;11(1):41-45.</i> |
| 327. | Freedman 2008 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2008;14(9):1234-1241.</i> |
| 328. | Freedman 2009 | Interwencja | Terapia łączona | <i>Multiple Sclerosis. 2009;15(9):Suppl.S:273.</i> |
| 329. | Freedman 2011b | Populacja | Niezgodna populacja: pierwsze klinicznie potwierdzone zmiany demielinizacyjne wskazujące na MS | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17(10):Suppl.1:184-185.</i> |
| 330. | Freedman 2012 | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. 2012;78:Suppl.1:PD5.007.</i> |
| 331. | Freedman 2012b | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(9):13.</i> |
| 332. | Freedman 2012c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(4):Suppl.1:199-200.</i> |
| 333. | Freedman 2013 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(11):Suppl.1:225.</i> |
| 334. | Freedman 2013b | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(10):1399-400.</i> |
| 335. | Freedman 2013 | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2013;15:Suppl.3:P5.</i> |
| 336. | Freedman 2013c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Meeting Abstracts. 2013;80:1.</i> |
| 337. | Freedman 2014 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. 2014;82(10):Suppl.1.</i> |
| 338. | Freedman 2014b | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:87.</i> |
| 339. | Freedman 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:443.</i> |
| 340. | Freedman 2015b | Interwencja | Terapia łączona | <i>Multiple Sclerosis Journal. 2015;1:1-10.</i> |
| 341. | Freedman 2015c | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:301-02.</i> |
| 342. | Freedman 2015d | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:761-62.</i> |
| 343. | Freedman 2015e | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17:Suppl.1:DX25.</i> |
| 344. | Freedman 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:666.</i> |
| 345. | Freedman 2016b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016;P31138.</i> |
| 346. | Freedman 2016 | Typ publikacji | Abstrakt konferencyjny | <i>Americas Committee for Treatment, and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2016, New Orleans, USA. 2016;P025.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-------------------------|---------------------|-----------------------------------|---|
| 347. | Freedman 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD. 2016.</i> |
| 348. | Freedman 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2016;1:18.</i> |
| 349. | Freedman 2016 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22(6):NP21.</i> |
| 350. | Freedman 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:334-35.</i> |
| 351. | Freedman 2016 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:668.</i> |
| 352. | Freedman 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:362-63.</i> |
| 353. | Gaertner 2014 | Populacja | Pacjenci pediatryczni | <i>Journal of Neurology. 2014;261:Suppl.1:93.</i> |
| 354. | GALA | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Annals of Neurology. 2013;73(6):705-13.</i> |
| 355. | Galetta 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2010;1:336.</i> |
| 356. | Gartner 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:591.</i> |
| 357. | Gartner 2015 | Populacja | Pacjenci pediatryczni | <i>Multiple Sclerosis. 2015;21:6:819.</i> |
| 358. | Gasparini 1999 | Metodyka | Badanie nRCT | <i>Neurology, 52 (6) A379 - A380.</i> |
| 359. | Ghezzi 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P3.277.</i> |
| 360. | Ghezzi 2015 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:824.</i> |
| 361. | Giancarlo 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16):Suppl.1.</i> |
| 362. | Giovannoni 2009 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Journal of Neurology. 2009;256:Suppl.2:124.</i> |
| 363. | Giovannoni 2009b | Metodyka | Badanie jednoramienne | <i>Multiple Sclerosis. 2009;15(2):219-228.</i> |
| 364. | Giovannoni 2009c | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Journal of Neurology. 2009;256:S9-S10.</i> |
| 365. | Giovannoni 2009d | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Multi Sclerosis. 2009;15(9):136-37.</i> |
| 366. | Giovannoni 2010 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>European Journal of Neurology 2010;17:14.</i> |
| 367. | Giovannoni 2010b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multi Sclerosis Care. 2010;12(Suppl 1):S48.</i> |
| 368. | Giovannoni 2011 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17(10):Suppl.1:508-509.</i> |
| 369. | Giovannoni 2012 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Journal of Neurology. 2012;259:106-06.</i> |
| 370. | Giovannoni 2012b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(4):Suppl.1:514.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|-----------|-------------------------|---------------------|--|--|
| 371. | Giovannoni 2012c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(4):Suppl.1:419-420.</i> |
| 372. | Giovannoni 2012d | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology. 2012;259(1):Suppl.1:47.</i> |
| 373. | Giovannoni 2012e | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Meeting Abstract. 2012;78:1.</i> |
| 374. ? | Giovannoni 2012f | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2012;1:419.</i> |
| 375. | Giovannoni 2013b | Metodyka | Badanie typu <i>extension</i> | <i>Neurology. 2013;80:Suppl:P07.119.</i> |
| 376. | Giovannoni 2014 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery, Istanbul, Turkey. 2014;PP1228.</i> |
| 377. | Giovannoni 2014b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2014;261:Suppl.1:94.</i> |
| 378. | Giovannoni 2014c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2014;261(2):316-323.</i> |
| 379. | Giovannoni 2014d | Interwencja | Faza przedłużona badania włączonego do analizy | <i>The Lancet Neurology. 2014;13(5):472-481.</i> |
| 380. | Giovannoni 2014e | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:92.</i> |
| 381. | Giovannoni 2015 | Metodyka | Badanie typu <i>extension</i> | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:479.</i> |
| 382. | Giovannoni 2015b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:252-53.</i> |
| 383. | Giovannoni 2015c | Metodyka | Badanie typu <i>extension</i> | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.280.</i> |
| 384. | Giovannoni 2015d | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Clinical Therapeutics. 2015;37(11):2543-51.</i> |
| 385. | Giovannoni 2015e | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17:Suppl.1:DX29.</i> |
| 386. | Giovannoni 2015f | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.244.</i> |
| 387. | Giovannoni 2016 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:837-38.</i> |
| 388. | Giovannoni 2016b | Metodyka | Badanie typu <i>extension</i> | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:300-01.</i> |
| 389. | Giovannoni 2016c | Metodyka | Badanie typu <i>extension</i> | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86:Suppl.1:P3.028.</i> |
| 390. | Giovannoni 2016d | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 2016;87(19):1985-92.</i> |
| 391. | Giovannoni 2016e | Metodyka | Badanie typu <i>extension</i> | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:48-49.</i> |
| 392. | Giovannoni 2016f | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:305.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-------------------------|---------------------|--|--|
| 393. | Giovannoni 2016g | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:303-04.</i> |
| 394. | Giovannoni 2016h | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:663.</i> |
| 395. | Giovannoni 2016i | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016;P31133.</i> |
| 396. | Giovannoni 2016j | Metodyka | Analiza dodatkowa wyników badania głównego | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:Suppl.3:P1593.</i> |
| 397. | Giovannoni 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Neurology. 2017;88(16):Suppl.1.</i> |
| 398. | Gold 2005 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Eur J Neurol. 2005;12(8):649-56.</i> |
| 399. | Gold 2011 | Typ publikacji | Poster konferencyjny | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17(10):Suppl.1:34.</i> |
| 400. | Gold 2012 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(4):Suppl.1:195.</i> |
| 401. | Gold 2012b | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. Meeting Abstract. 2012;78:1.</i> |
| 402. | Gold 2014 | Interwencja | Analiza wtórna wyników badań klinicznych | <i>Journal of Neurology. 2014;261:Suppl.1:233.</i> |
| 403. | Gold 2014b | Interwencja | Analiza wtórna wyników badań klinicznych | <i>Multiple Sclerosis. 2014;20(7):932.</i> |
| 404. | Gold 2014c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2014;20(7):931-932.</i> |
| 405. | Gold 2014d | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:95-96.</i> |
| 406. | Gold 2014e | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery. 2014;EP4149.</i> |
| 407. | Gold 2014f | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery. 2014;PP1230.</i> |
| 408. | Gold 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;21(1):57-66.</i> |
| 409. | Gold 2015b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.225.</i> |
| 410. | Gold 2015c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:27.</i> |
| 411. | Gold 2015d | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:263-64.</i> |
| 412. | Gold 2015e | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.227.</i> |
| 413. | Gold 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2016;19:19.</i> |
| 414. | Gold 2016b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>BMC Neurology. 2016;16(117):Suppl.11:1-10.</i> |
| 415. | Gold 2016c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16):Suppl.1.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|--|--|
| 416. | Gold 2016d | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology and Therapy. 2016;5(1):45-57.</i> |
| 417. | Gold 2016e | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:296-97.</i> |
| 418. | Goldman 2015 | Populacja | Niezgodna populacja | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17:Suppl.1:QL07.</i> |
| 419. | Goodin 2011 | Metodyka | Badanie obserwacyjne | <i>Annals of Neurology. 2011;70:Suppl.15:66.</i> |
| 420. | Goodin 2012 | Inne | Duplikat | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 (536-)</i> |
| 421. | Goodin 2012b | Metodyka | Badanie obserwacyjne: | <i>BMJ Open. 2012;2(6):e001972.</i> |
| 422. | Goodin 2012c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(2):181-195.</i> |
| 423. | Goodin 2013 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Meeting Abstracts. 2013;80:1.</i> |
| 424. | Goodin 2016 | Populacja | Niezgodna populacja | <i>Neurology. 2016;87:(2):e22.</i> |
| 425. | Goodkin 1998 | Typ publikacji | Komentarz | <i>Lancet. 1998;352(9139):1486-1487.</i> |
| 426. | Goodkin 1998 | Metodyka | Analiza wtórna wyników badań klinicznych | <i>Lancet. 1998;352(9139):1486-1487.</i> |
| 427. | Goodman 2009 | Interwencja | Terapia łączona | <i>Neurology. 2009;72(9):806-812.</i> |
| 428. | Graber 2007 | Interwencja | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neuroimmunology. 2007;185(1-2):168-174.</i> |
| 429. | Graves 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 2014;82(10):Suppl.1.</i> |
| 430. | Greenberg 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery, Istanbul, Turkey. 2014;EP1152.</i> |
| 431. | Grieb 1994 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Lancet. 1994;8921:(538).</i> |
| 432. | Guosheng 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD, USA. 2016.</i> |
| 433. | Haas 2011 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Journal of Neurology. 2011;258:Suppl.1:258-259.</i> |
| 434. | Haas 2016 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:636.</i> |
| 435. | Habek 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology. 2012;1:66.</i> |
| 436. | Hang 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2016;43(4):371-83.</i> |
| 437. | Haring 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:103-04.</i> |
| 438. | Hartung 1998 | Typ publikacji | Poster | <i>Mult Scler, 1998, 4.4: 325</i> |
| 439. | Hartung 1999 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Der Nervenarzt. 1999;70(2):182.</i> |
| 440. | Hartung 1999b | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis, 1999, 5.suppl 1: 56</i> |
| 441. | Hartung 2002 | Populacja | ~50% SPMS | <i>Lancet. 2002;360(9350):2018-2025.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|---------------|---------------------|--|--|
| 442. | Hartung 2010 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):Suppl.1:282-283. |
| 443. | Hartung 2011 | Populacja | Część pacjentów z CIS | <i>Neurology</i> . 2011;77(9):835-843. |
| 444. | Hartung 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;18(4):Suppl.1:427-428. |
| 445. | Hartung 2012b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology</i> . 2012;259(1):Suppl.1:47-48. |
| 446. | Hartung 2012c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Journal of Neurology</i> . 2012;259(1):Suppl.1:70. |
| 447. | Hartung 2013 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2013;19(11):Suppl.1:250. |
| 448. | Hartung 2013b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>JAMA Neurology</i> . 2013;70(8):1017-1021. |
| 449. | Hartung 2013c | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. Meeting Abstracts</i> . 2013;80:1. |
| 450. | Hartung 2014 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:85-86. |
| 451. | Hartung 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(14):P7.270. |
| 452. | Hartung 2016 | Populacja | PPMS | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;22:Suppl.3:658-659. |
| 453. | Hashi 2015 | Inne | Publikacja w języku japońskim | <i>Nippon Rinsho</i> . 2015;73:Suppl.7:205-11. |
| 454. | Hauser 2012 | Interwencja | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Neurology. Meeting Abstract</i> . 2012;78:1. |
| 455. | Hauser 2013 | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Neurology. Meeting Abstracts</i> . 2013;80:1. |
| 456. | Hauser 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:61-62. |
| 457. | Hauser 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84. |
| 458. | Hauser 2015c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology</i> . 2015;22:751. |
| 459. | Hauser 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Americas Committee for Treatment, and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum</i> . 2016;P024. |
| 460. | Hauser 2016b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;1:17-18 |
| 461. | Hauser 2017 | Metodyka | Analiza dodatkowa wyników badania głównego | <i>Neurology</i> . 2017;88(16):Suppl.S31.002. |
| 462. | Havrdova 2009 | Metodyka | Analiza w podgrupach typu post hoc study | <i>The Lancet Neurology</i> . 2009;8(3):254-260. |
| 463. | Havrdova 2010 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):Suppl.1:320. |
| 464. | Havrdova 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):Suppl.1:151. |
| 465. | Havrdova 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;1:320. |
| 466. | Havrdova 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology</i> . 2011;258:Suppl.1:21-22. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|----------------|---------------------|--|---|
| 467. | Havrdova 2012 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(4):Suppl.1:435-436.</i> |
| 468. | Havrdova 2012 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(4):Suppl.1:235.</i> |
| 469. | Havrdova 2012 | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology. 2012;259(1):Suppl.1:105.</i> |
| 470. | Havrdova 2012 | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology. 2012;259(1):Suppl.1:36.</i> |
| 471. | Havrdova 2012 | Typ publikacji | Poster | <i>European Journal of Neurology. 2012;19:Suppl.1:87.</i> |
| 472. | Havrdova 2012 | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. Meeting Abstract. 2012;78:1.</i> |
| 473. | Havrdova 2012 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology. 2012;78:Suppl.1:S41.007.</i> |
| 474. | Havrdova 2013 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(11):Suppl.1:257-258.</i> |
| 475. | Havrdova 2013b | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(11):Suppl.1:209-210.</i> |
| 476. | Havrdova 2013c | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Journal of Neurology. 2013;260:Suppl.1:120.</i> |
| 477. | Havrdova 2013d | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. MeetingAbstracts. 2013;80:1.</i> |
| 478. | Havrdova 2013e | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2013;333:Suppl.1:368-369.</i> |
| 479. | Havrdova 2013f | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2013;1:257-58.</i> |
| 480. | Havrdova 2013g | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Mult Scler. 2014;20(4):464-70.</i> |
| 481. | Havrdova 2014 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Journal of Neurology. 2014;261:Suppl.1:304-305.</i> |
| 482. | Havrdova 2014b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery, Istanbul, Turkey. 2014;PP1233.</i> |
| 483. | Havrdova 2014c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:39.</i> |
| 484. | Havrdova 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:752.</i> |
| 485. | Havrdova 2015b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:153.</i> |
| 486. | Havrdova 2015c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84:P7.247.</i> |
| 487. | Havrdova 2015d | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:256-57.</i> |
| 488. | Havrdova 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016;P32139.</i> |
| 489. | Havrdova 2017 | Metodyka | Analiza dodatkowa wyników badania głównego | <i>Neurology. 2017;88(16):Suppl.P4.391.</i> |
| 490. | He 2015 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>A, Spelman T, Jokubaitis V. Erratum: Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis JAMA Neurology. 2015;72(4):405-413. JAMA Neurology. 2015;72(8):950.</i> |
| 491. | He 2016 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD009882.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|--|
| 492. | Henson 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2013;15:Suppl.3:DX38.</i> |
| 493. | Herbert 2009 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2009;15(9):Suppl.S:232.</i> |
| 494. | Herbert 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2010;16(10):Suppl.1:140-141.</i> |
| 495. | Herndon 1997 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Multiple Sclerosis 1997;3 Suppl:269</i> |
| 496. | Hohfield 2013 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2013;15:Suppl.3:DX55.</i> |
| 497. | Hohlfeld 2010 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2010;257:Suppl.1:21.</i> |
| 498. | Honeycutt 2015 | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. 2015;84:Suppl.14:P7.27.</i> |
| 499. | HTA Database 2015 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Peginterferon beta-1a (Plegridy®) (Structured abstract). HTA Database. 2015; (4): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hta.32015000914/frame.html</i> |
| 500. | Hughes 1997 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis 1997;3 Suppl:269</i> |
| 501. | Hughes 2001 | Interwencja | Badanie typu extension | <i>Neurology. 2001;56(12):1628-1636.</i> |
| 502. | Hughes 2010 | Typ publikacji | Komentarz | <i>Annals of Internal Medicine. 2010;152(10):JC56+JC57+JC58.</i> |
| 503. | Hung 2014 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2014;20(7):926.</i> |
| 504. | Hupperts 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016;P32144.</i> |
| 505. | Hutchinson 2009 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2009;256(3):405-415.</i> |
| 506. | Hutchinson 2012 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2012;259(1):Suppl.1:105-106.</i> |
| 507. | Hutchinson 2013 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(11):Suppl.1:466.</i> |
| 508. | Hutchinson 2013b | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2013;19(5):683.</i> |
| 509. | Hutchinson 2013c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2013;260(9):2286-2296.</i> |
| 510. | Hutchinson 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Society, Istanbul, Turkey. 2014;PP1235.</i> |
| 511. | Hutchinson 2014b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2014;20:Suppl.1:116.</i> |
| 512. | Hutchinson 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.232.</i> |
| 513. | Hutchinson 2015b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:154.</i> |
| 514. | Hutchinson 2015c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:246-47.</i> |
| 515. | Hutton 2009 | Metodyka | Opis projektu badania | <i>Journal of Neurology. 2009;256:Suppl. 2:122.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|--|
| 516. | Ionete 2014 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2014;16:Suppl.3:DX19. |
| 517. | Ionete 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2015;17:Suppl.1:DX39. |
| 518. | Jacobs 1994 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Annals of Neurology.</i> 1994;1(2):259. |
| 519. | Jacobs 1995 | Metodyka | Opis projektu badania | <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).</i> 1995;1(2):118-135. |
| 520. | Jeffery 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology.</i> 2014;82(10):Suppl.1. |
| 521. | Jeffrey 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2010;12:Suppl.1:65. |
| 522. | Jeffrey 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2013;15:Suppl.3:DX37. |
| 523. | Jeffrey 2014 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2014;16:Suppl.3:DX25. |
| 524. | Jeffrey 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2015;17:Suppl.1:DX41. |
| 525. | Jeffrey 2015 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2015;17:Suppl.1:DX40. |
| 526. | Johnson 1993 | Inne | Duplikat | <i>Canadian Journal of Neurological Sciences.</i> 1993;20:Suppl.4:189. |
| 527. | Johnson 1995 | Inne | Duplikat | <i>Journal of Neurology</i> 1995;242:S38 (Abstract) |
| 528. | Johnson 1996 | Metodyka | Publikacja poglądowa | <i>Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).</i> 1996:1(6):325-326. |
| 529. | Johnson 1998 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology</i> A62-A63 (Abstract). |
| 530. | Johnson 1998 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology.</i> 1998;50(3):701-08. |
| 531. | Johnson 2001 | Inne | Przedruk innej publikacji | <i>Neurology.</i> 2001;57(12):Suppl.5:46-53. |
| 532. | Johnson 2001b | Inne | Przedruk innej publikacji | <i>Neurology.</i> 2001;57(12):Suppl.5:16-24. |
| 533. | Junqueira 2015 | Metodyka | Niezgodna metodyka | <i>Value in Health.</i> 2015;18(3):A280. |
| 534. | Kappos 2001 | Populacja | SPMS | <i>Neurology.</i> 2001;57(11):1969-1975. |
| 535. | Kappos 2002 | Typ publikacji | List do edytora | <i>Lancet.</i> 2002;359:1453-60. |
| 536. | Kappos 2006 | Interwencja | Niezgodne dawkowanie | <i>New England Journal of Medicine.</i> 2006;355(11):1124-1140. |
| 537. | Kappos 2008 | Interwencja | Niezgodne dawkowanie | <i>The Lancet.</i> 2008;372(9648):1463-1472. |
| 538. | Kappos 2009 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2009;15(9):Suppl.S:245-246. |
| 539. | Kappos 2010 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2010;16(10):Suppl.1:33-34. |
| 540. | Kappos 2010b | Metodyka | Opis badania DECIDE | <i>European Journal of Neurology.</i> 2010;17:Suppl.3:234. |
| 541. | Kappos 2010c | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology.</i> 2010;257:Suppl.1:144. |
| 542. | Kappos 2010d | Inne | Duplikat | <i>New England Journal of Medicine.</i> 2010;362(5):387-401. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|---|
| 543. | Kappos 2011 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2011;17(10):Suppl.1:488-489. |
| 544. | Kappos 2011 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2011;17(10):Suppl.1:194-195. |
| 545. | Kappos 2011b | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology</i> . 2011;258:Suppl.1:47. |
| 546. | Kappos 2011c | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology</i> . 2011;258:Suppl.1:14. |
| 547. | Kappos 2011d | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Lancet</i> . 2011;378(9805):1779-87. |
| 548. | Kappos 2012 | Interwencja | Badanie typu <i>extension</i> | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;18(4):Suppl.1:451-452. |
| 549. | Kappos 2012b | Metodyka | Badanie typu <i>extension</i> | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;18(4):Suppl.1:221-222. |
| 550. | Kappos 2012c | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;18(4):Suppl.1:140-141. |
| 551. | Kappos 2012d | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;18(4):Suppl.1:50-51. |
| 552. | Kappos 2012e | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology</i> . 2012;259(1):Suppl.1:65. |
| 553. | Kappos 2012f | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Value in Health</i> . 2012;15(7):A557. |
| 554. | Kappos 2012g | Interwencja | Badanie typu <i>extension</i> | <i>Neurology. Meeting Abstract</i> . 2012;78:1. |
| 555. | Kappos 2013 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2013;19(11):Suppl.1:266-267. |
| 556. | Kappos 2013b | Metodyka | Wyniki podane po 3 miesiącach | <i>Journal of Neurology</i> . 2013;260(5):1388-1395. |
| 557. | Kappos 2013c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Meeting Abstracts</i> . 2013;80:1. |
| 558. | Kappos 2013d | Metodyka | Badanie typu <i>extension</i> | <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Copenhagen</i> . 2013;P1062. |
| 559. | Kappos 2014 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2014;3(4):494-504. |
| 560. | Kappos 2014b | Populacja | Niezgodna populacja | <i>Annals of Neurology</i> . 2014;76:111-112. |
| 561. | Kappos 2014c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery, Istanbul, Turkey</i> . 2014;PP1238. |
| 562. | Kappos 2014d | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:Suppl.1:40. |
| 563. | Kappos 2014e | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Journal of Neurology</i> . 2014;261:Suppl.1:306. |
| 564. | Kappos 2014f | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology</i> . 2014;261:Suppl.1 (S95-) |
| 565. | Kappos 2014g | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014 20:7 (933-) |
| 566. | Kappos 2014h | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery, Istanbul, Turkey</i> . 2014 EP1154 |
| 567. | Kappos 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology</i> . 2015;22:476. |
| 568. | Kappos 2015b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology</i> . 2015;22:477. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|----------------------|---------------------|--|--|
| 569. | Kappos 2015c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.243.</i> |
| 570. | Kappos 2015d | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:48.</i> |
| 571. | Kappos 2015e | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:567-68.</i> |
| 572. | Kappos 2015f | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2015;22(4):664-71.</i> |
| 573. | Kappos 2015g | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2015;86(11):1202-07.</i> |
| 574. | Kappos 2015h | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. 2015;84(15):1582-91.</i> |
| 575. | Kappos 2015i | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Mult Scler. 2015;21(Suppl 11):22 (A89).</i> |
| 576. | Kappos 2015j | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>N Engl J Med. 2015;373(15):1418-28.</i> |
| 577. | Kappos 2015k | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>. Neurology. 2015;84(Suppl 14):S4.</i> |
| 578. | Kappos 2015i | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>J Neurol Sci. 2015;357:e315-16.</i> |
| 579. | Kappos 2016 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Journal of Neurology. 2016;263(2):354-60.</i> |
| 580. | Kappos 2016b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:197.</i> |
| 581. | Kappos 2016c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) London. 2016 P653</i> |
| 582. | Kappos 2016d | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016 P11184</i> |
| 583. | Kappos 2016e | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22(6):NP22-NP23.</i> |
| 584. | Kappos 2016f | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:361-62.</i> |
| 585. | Kappos 2016g | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:197.</i> |
| 586. | Kappos 2016h | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016 P11185</i> |
| 587. | Kappos 2016i | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16 SUPPL. 1)</i> |
| 588. | Kappos 2017 | Metodyka | Analiza dodatkowa wyników badania głównego | <i>European Journal of Neurology. 2017;24:Suppl.1:PR2079.</i> |
| 589. | Kappos 2017 | Populacja | PPMS | <i>Neurology, April 18, 2017, vol. 88 no.16, S P5.407</i> |
| 590. | Karlsson 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2014;16(Suppl 3):DX26.</i> |
| 591. | Kasper 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:11 SUPPL. 1 (217-218)</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|--|--|
| 592. | Kasper 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neuroimmunology</i> . 2014;275 (1-2):63-64. |
| 593. | Kaufman 2012 | Metodyka | Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii NAT na początku badania a później randomizowani do grupy NAT lub PLC. | <i>Journal of Neurology</i> . 2012 259:1 SUPPL. 1 (S38-) |
| 594. | Kaufman 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology</i> . 2015;262(2):326-36. |
| 595. | Khan 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;1:414. |
| 596. | Khan 2012b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;18:Suppl.4:512-12. |
| 597. | Khan 2013 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2013;15:Suppl.3:DX41. |
| 598. | Khan 2013b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology</i> . 2013;80:Suppl.7:S01.005 |
| 599. | Khan 2013c | Inne | Duplikat | 65th American Academy of Neurology Annual Meeting, San Diego, CA United States. 2013 S01.005 |
| 600. | Khan 2013d | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Meeting Abstracts</i> . 2013 80:1 |
| 601. | Khan 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(14):P7.273. |
| 602. | Khan 2015b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:119-20. |
| 603. | Khan 2015c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology</i> . 2015;22:710. |
| 604. | Khan 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;8:8. |
| 605. | Khatri 2011 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>The Lancet Neurology</i> . 2011 10:6 (520-529) |
| 606. | Khatri 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2010;12(Suppl 1):S75. |
| 607. | Khatri 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2011;13(Suppl 3):S66. |
| 608. | Khatri 2012 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Journal of Neurology</i> . 2012 259:1 SUPPL. 1 (S21-) |
| 609. | Khatri 2012 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology</i> . 2012 78:1 Meeting Abstract |
| 610. | Khatri 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2014 3:3 (355-363) |
| 611. | Khatri 2014b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2014;3(3):355-63. |
| 612. | Kieseier 2009 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009 15:9 Suppl. S (S246-) |
| 613. | Kieseier 2009b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology</i> . 2009 256 SUPPL. 2 (S124-S125) |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|-------------------------------------|---|
| 614. | Kieseier 2013 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Multiple Sclerosis 2013;19:Suppl.1:P540.</i> |
| 615. | Kieseier 2013b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Multiple Sclerosis 2013;19:Suppl.1:P1061.</i> |
| 616. | Kieseier 2014 | Metodyka | Analiza post-hoc | <i>European Journal of Neurology. 2014 21 SUPPL. 1 (463-)</i> |
| 617. | Kieseier 2014b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2014;82(10 SUPPL. 1)</i> |
| 618. | Kieseier 2014c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:105-06.</i> |
| 619. | Kieseier 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Society, Istanbul, Turkey. 2014 EP4152</i> |
| 620. | Kieseier 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.256.</i> |
| 621. | Kieseier 2015b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:311-12.</i> |
| 622. | Kieseier 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:445.</i> |
| 623. | Kieseier 2015b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(no pagination)</i> |
| 624. | Kieseier 2015c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;21(8):1025-35.</i> |
| 625. | Kinter 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2014;82(10 SUPPL. 1)</i> |
| 626. | Kircik 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:251-52.</i> |
| 627. | Kita 2012 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 SUPPL. 1 (254-)</i> |
| 628. | Kita 2012b | Inne | Duplikat | <i>Value in Health. 2012 15:7 (A556-)</i> |
| 629. | Kita 2013 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2013 333 SUPPL. 1 (e368-)</i> |
| 630. | Kita 2013b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology February 12, 2013 vol. 80 no. 7 Supplement P07.092</i> |
| 631. | Kita 2013c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology February 12, 2013 vol. 80 no. 7 Supplement P07.091</i> |
| 632. | Kita 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P4.178</i> |
| 633. | Kita 2014b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P4.176</i> |
| 634. | Kita 2014c | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2014;20(2):253-7.</i> |
| 635. | Kita 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.236.</i> |
| 636. | Knobler 1993 | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Journal of Interferon Research. 1993;13(5):333-40</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|----------------------------|---------------------|--|--|
| 637. | Kolind 2017 | Metodyka | Analiza dodatkowa wyników badania głównego | <i>Neurology</i> 2017 88:16 Supp. 1 |
| 638. | Kovarova 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology</i> . 2012 259:1 SUPPL. 1 (S67-) |
| 639. | Krapf 1998 | Typ publikacji | Poster | <i>Mult Scler</i> 1998;4:380. |
| 640. | Krapf 2005 | Populacja | Niezgodna populacja: ~50% SPMS | <i>Neurology</i> . 2005 65:5 (690-695) |
| 641. | Kreiger 2013 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2013;15(Suppl 3):DX01. |
| 642. | Kremenutzky 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2011;13(Suppl 3):S52. |
| 643. | Kremenutzky 2011b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2011;13(Suppl 3):S65. |
| 644. | Kremenutzky 2012 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Annals of Neurology</i> . 2012 72 SUPPL. 16 (S72-) |
| 645. | Kremenutzky 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 2014 3:3 (341-349) |
| 646. | Kremenutzky 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:545-46. |
| 647. | Kremenutzky 2015b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84 |
| 648. | Kremenutzky 2015c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(14):S4.002. |
| 649. | Kremenutzky 2015d | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology</i> . 2015;22:159. |
| 650. | Kremenutzky 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2016;86(SUPPL 1) |
| 651. | Krieger 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:573. |
| 652. | Krueger 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Advances in Therapy</i> . 2016;33(7):1231-45. |
| 653. | Kuhelj 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen</i> . 2016 P11192 |
| 654. | Kuhelj 2016b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD</i> . 2016. |
| 655. | Kurukulasuriya 2014 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:116-17. |
| 656. | Kurukulasuriya 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(14):P7.233. |
| 657. | La Mantia 2015 | Metodyka | Niezgodna metodyka | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> . 2015;86(9):1016-20. |
| 658. | La Mantia 2016 | Metodyka | Niezgodna metodyka | <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016; 4: CD009371. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|---------------------------|---------------------|---|--|
| 659. | LaGanke 2013 | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. Meeting Abstracts. 2013 80:1</i> |
| 660. | LaGanke 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD, USA. 2016.</i> |
| 661. | Lampl 2013 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2013 260:7 (1838-1845)</i> |
| 662. | Langdon 2016 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(SUPPL. 1)</i> |
| 663. | Langdon 2016b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016 P21140</i> |
| 664. | Langdon 2016c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:414-15.</i> |
| 665. | Laule 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2010 16:6 (670-677)</i> |
| 666. | Leary 2003 | Populacja | PPMS | <i>Neurology. 2003 60:1 (44-51)</i> |
| 667. | Leary 2004 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2004 75:3 (508-509)</i> |
| 668. | Lechner-Scott 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:247-48.</i> |
| 669. | Leist 2013 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:11 SUPPL. 1 (274-275)</i> |
| 670. | Leist 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis. 2014 20:7 (933-934)</i> |
| 671. | Leist 2014b | Populacja | Pacjenci z pierwszym epizodem demielinizacyjnym | <i>The Lancet Neurology. 2014;13(3):257-67.</i> |
| 672. | Leist 2014c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:110-11.</i> |
| 673. | Leist 2014d | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2014;82(10 SUPPL. 1)</i> |
| 674. | Leist 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.268.</i> |
| 675. | Leist 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Value in Health. 2015;18(3):A279-A80.</i> |
| 676. | Leist 2015c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84</i> |
| 677. | Leist 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16 SUPPL. 1)</i> |
| 678. | Li 1996 | Typ publikacji | Abstrakt konferencyjny | <i>Clinical Immunotherapeutics. 1996 5:SUPPL. 1 (47-54)</i> |
| 679. | Li 1999 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Ann Neurol. 1999;46(2):197-206.</i> |
| 680. | Li 2011 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2011 17:10 SUPPL. 1 (S183-S184)</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|--|---|
| 681. | Li 2014 | Metodyka | Niezgodna metodyka | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:102-03.</i> |
| 682. | Li 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84:P7.254.</i> |
| 683. | Li 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16 SUPPL. 1)</i> |
| 684. | Limmroth 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:314.</i> |
| 685. | Limmroth 2016b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016 P12129</i> |
| 686. | Liu 1999 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 1999;5(Suppl 1):S98.</i> |
| 687. | Liu 1999b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(4):451-6.</i> |
| 688. | Liu 2000 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2000 181:1-2 (33-37)</i> |
| 689. | Liu 2002 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Mult Scler. 2002;8(1):10-4.</i> |
| 690. | Liu 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.209.</i> |
| 691. | Ljapcev 1997 | Typ publikacji | Komentarz | <i>Journal of the Neurological Sciences 1997 150 Supplement 1:S321</i> |
| 692. | Lubic 1994 | Typ publikacji | List do edytora | <i>Neurology. 1994 44:1(186; author reply 188-190)</i> |
| 693. | Lublin 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2013;1:213-14.</i> |
| 694. | Lublin 2013b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Meeting Abstracts. 2013 80:1</i> |
| 695. | Lublin 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2014;3(6):705-11.</i> |
| 696. | Lublin 2016 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:402.</i> |
| 697. | Lublin 2016b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:333-34.</i> |
| 698. | Lublin 2016c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016. P21117</i> |
| 699. | Lublin 2016d | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) National Harbor, MD. 2016</i> |
| 700. | Lublin 2016e | Metodyka | Analiza dodatkowa wyników badania głównego | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:Suppl.2:402:P21117.</i> |
| 701. | Lycke 2013 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:11 SUPPL. 1 (487-488)</i> |
| 702. | Lycke 2013b | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2013 333 SUPPL. 1 (e374-e375)</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|--|
| 703. | Lycke 2013c | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Journal of the Neurological Sciences.</i> 2013;333:e374-e75. |
| 704. | Lycke 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016 P12135</i> |
| 705. | Macdonell 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.212.</i> |
| 706. | Maciejek 2015 | Metodyka | Artykuł poglądowy | <i>Aktualności Neurologiczne.</i> 2015;15(3):135-38. |
| 707. | Marantz 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2015;1:263. |
| 708. | Margolin 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology.</i> 2014 82:10 SUPPL. 1 |
| 709. | Martinez 2014b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2014;16(Suppl 3):DX12. |
| 710. | Martinez 2014c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care.</i> 2014;16(Suppl 3):DX11. |
| 711. | Marziniak 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology.</i> 2015;22:201. |
| 712. | Matolcsi 2015b | Inne | Publikacja w języku węgierskim | <i>Idegyogyaszati Szemle.</i> 2015;68(1-2):7-14. |
| 713. | Maurer 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders.</i> 2016;7:33-40. |
| 714. | Mayer 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD. 2016.</i> |
| 715. | Mehta 2013 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Meeting Abstracts.</i> 2013 80:1 |
| 716. | Melanson 2010 | Metodyka | Badanie nRCT | <i>International Journal of Neuroscience.</i> 2010 120:10 (631-640) |
| 717. | Mendes 2016 | Metodyka | Niezgodna metodyka badania | <i>CNS Drugs.</i> 2016;18:18. |
| 718. | Meng 2013 | Metodyka | Analiza post-hoc | <i>Neurology. Meeting Abstracts.</i> 2013 80:1 |
| 719. | Meng 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Contemp Clin Trials.</i> 2015: 69-74. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clm.1111 |
| 720. | Merschhemke 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2015;1:319-20. |
| 721. | Mesaros 2010 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis.</i> 2010 16:3 (325-331) |
| 722. | Metin 2015 | Metodyka | Nieodpowienia metodyka badania | <i>Value in Health.</i> 2015;18(7):A750. |
| 723. | Milanese 1990 | Interwencja | Naturalny IFN | <i>Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.</i> 1990 53:7 (554-557) |
| 724. | Millefiorini 1997 | Interwencja | mitoxantron 8mg/miesiąc | <i>Journal of Neurology.</i> 1997 244:3 (153-159) |
| 725. | Miller 2003 | Populacja | Niezgodna populacja: >30% SPMS | <i>New England Journal of Medicine.</i> 2003 348:1 (15-23) |
| 726. | Miller 2007 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology.</i> 2007;68(17):1390-401. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|------------------------|---------------------|--|--|
| 727. | Miller 2010 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2010;12(Suppl 1):S94.</i> |
| 728. | Miller 2011 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Multiple Sclerosis. 2011 17:10 SUPPL. 1 (S182-)</i> |
| 729. | Miller 2012 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. 2012 78:1 Meeting Abstract</i> |
| 730. | Miller 2012b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:11 (1625-1632)</i> |
| 731. | Miller 2012c | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology 2012 259:1 SUPPL. 1 (S36-S37).</i> |
| 732. | Miller 2012d | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. 2012;78:Suppl.1:P07.082.</i> |
| 733. | Miller 2012e | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 SUPPL. 1 (418-)</i> |
| 734. | Miller 2012f | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 SUPPL. 1 (189-190)</i> |
| 735. | Miller 2013 | Metodyka | Analiza wtórna wyników z badań klinicznych | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:11 SUPPL. 1 (461-462)</i> |
| 736. | Miller 2013b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 65Th American Academy Of Neurology Annual Meeting San Diego, Ca United States. Conference Start. (1 Meeting Abstracts) 2013;80</i> |
| 737. | Miller 2014 | Populacja | CIS | <i>Neurology. 2014 82:10 SUPPL. 1</i> |
| 738. | Miller 2014 | Populacja | Niezgodna populacja | <i>The Lancet Neurology. 2014;13(10):977-86.</i> |
| 739. | Miller 2014 | Metodyka | Analiza wtórna wyników z badań klinicznych | <i>Multiple Sclerosis. 2014 20:7 (932-)</i> |
| 740. | Miller 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:550-51.</i> |
| 741. | Miller 2015b | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. 2015;11:1145-52.</i> |
| 742. | Miller 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD. 2016.</i> |
| 743. | Montalban 2009 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. 2009; 72(Suppl. 3): A313.</i> |
| 744. | Montalban 2009b | Populacja | Część pacjentów z PPMS | <i>Multiple Sclerosis. 2009 15:10 (1195-1205)</i> |
| 745. | Montalban 2011 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2011 17:10 SUPPL. 1 (S442-S443)</i> |
| 746. | Montalban 2011b | Interwencja | Niezgodne dawkowanie | <i>Multiple Sclerosis. 2011 17:11 (1341-1350)</i> |
| 747. | Montalban 2012 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 SUPPL. 1 (219-)</i> |
| 748. | Montalban 2012b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Journal of Neurology. 2012 259:1 SUPPL. 1 (S69-S70)</i> |
| 749. | Montalban 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:83-84.</i> |
| 750. | Montalban 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:482.</i> |
| 751. | Montalban 2015b | Interwencja | Niezgodna dawka | <i>Journal of Neurology. 2015;262(12):2627-34.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-------------------------|---------------------|-----------------------------------|---|
| 752. | Montalban 2015c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:588.</i> |
| 753. | Montalban 2015d | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 2015;84(Suppl 14):P4.</i> |
| 754. | Montalban 2016 | Interwencja | Terapia łączona | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(SUPPL1)</i> |
| 755. | Montalban 2016b | Interwencja | Terapia łączona | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:409-10.</i> |
| 756. | Montalban 2016c | Populacja | PPMS | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD. 2016 DX62</i> |
| 757. | Montalban 2016d | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:645.</i> |
| 758. | Motamed 2007 | Populacja | CIS | <i>Clinical Neurology and Neurosurgery. 2007 109:4 (344-349)</i> |
| 759. | Munschauer 2009 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2009 15:9 Suppl. S (S124-S125)</i> |
| 760. | Munschauer 2009b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2009;11(Suppl 2):S51.</i> |
| 761. | Munschauer 2009c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2009 285 SUPPL. 1 (S109-)</i> |
| 762. | Myhr 1999 | Interwencja | Niezgodna interwencja | <i>Neurology. 1999;52(5):1049-56.</i> |
| 763. | Nagtegaal 2014 | Populacja | Część pacjentów z CIS | <i>Multiple Sclerosis. 2014 20:2 (234-242)</i> |
| 764. | Nelson 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2011 258 SUPPL. 1 (S47-S48)</i> |
| 765. | Newsome 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2014;16(Suppl 3):DX58.</i> |
| 766. | Newsome 2014b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2014;16:Suppl.3:DX57.</i> |
| 767. | Newsome 2014c | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Joint Meeting of the CMSC and ACTRIMS, Dallas, TX. 2014;DX57.</i> |
| 768. | Newsome 2015 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology. 2015;84:Suppl.14:4.</i> |
| 769. | Newsome 2015b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:566-67.</i> |
| 770. | Newsome 2015c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17(Suppl 1):DX59.</i> |
| 771. | Newsome 2015d | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17(Suppl 1):DX58.</i> |
| 772. | Newsome 2015e | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2015;4(4):350-7.</i> |
| 773. | Newsome 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Journal of Neurology. 2016;263(9):1778-87.</i> |
| 774. | Nicholas 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P3.248.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|--|
| 775. | Nicholas 2015b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17(Suppl 1):DX60.</i> |
| 776. | Nyland 1996 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 1996;1(6):372-5.</i> |
| 777. | O'Connor 2005 | Populacja | Niezdolna populacja: >30% SPMS | <i>Multiple Sclerosis. 2005 11:5 (568-572)</i> |
| 778. | O'Connor 2008 | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. 2008 71:2 (153-154)</i> |
| 779. | O'Connor 2009 | Interwencja | Niezdolna dawka | <i>Neurology. 2009 72:1 (73-79)</i> |
| 780. | O'Connor 2009b | Inne | Duplikat | <i>The Lancet Neurology. 2009 8:10 (889-897)</i> |
| 781. | O'Connor 2010 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2010 16:10 SUPPL. 1 (S23-)</i> |
| 782. | O'Connor 2011 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2011 17:10 SUPPL. 1 (S414-S415)</i> |
| 783. | O'Connor 2011b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Value in Health. 2011;14(7):A325.</i> |
| 784. | O'Connor 2011c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2011;13(Suppl 3):7.</i> |
| 785. | O'Connor 2011d | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17:414-14.</i> |
| 786. | O'Connor 2011e | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17:95-96.</i> |
| 787. | O'Connor 2012 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 SUPPL. 1 (223-)</i> |
| 788. | O'Connor 2012b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology. 2012 259:1 SUPPL. 1 (S107-)</i> |
| 789. | O'Connor 2013 | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. Meeting Abstracts. 2013 80:1</i> |
| 790. | O'Connor 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:255.</i> |
| 791. | O'Connor 2015b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:526.</i> |
| 792. | O'Connor 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. 2016;86(10):920-30.</i> |
| 793. | O'Connor 2016b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(SUPPL 1)</i> |
| 794. | O'Connor 2016c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. 2016;86(10):920-30.</i> |
| 795. | Oger 2005 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2005;237(1-2):45-52.</i> |
| 796. | Okai 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor MD. 2016.</i> |
| 797. | Olsson 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. 2014 82:10 SUPPL. 1</i> |
| 798. | Ontaneda 2015 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17(Suppl 1):DX62.</i> |
| 799. | Ontaneda 2015b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:758.</i> |
| 800. | Ontaneda 2016 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22(6):NP20-NP21.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|------------------------|---------------------|-----------------------------------|---|
| 801. | Ozakbas 1998 | Metodyka | Badanie nRCT | <i>Multiple Sclerosis</i> 1998;4:377. |
| 802. | Pachner 2009 | Populacja | Część pacjentów z CIS | <i>Neurology</i> . 2009 73:18 (1485-1492) |
| 803. | Pakdaman 2007 | Populacja | CIS | <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 2007 115:6 (429-431) |
| 804. | Pakpoor 2015 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84 |
| 805. | Pakpoor 2015b | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> . 2015;2(6):e158. |
| 806. | Panitch 2002 | Typ publikacji | Korekta | <i>Neurology</i> . 2003;60(11):1875. |
| 807. | Panitch 2005 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>J Neurol Sci</i> . 2005;239(1):67-74. |
| 808. | Patten 2001 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2001 7:4 (243-248) |
| 809. | Patti 1999 | Interwencja | naturalny IFN | <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 1999 100:5 (283-289) |
| 810. | Paty 1993 | Inne | Duplikat | <i>Neurology</i> . 1993:1440. |
| 811. | Paty 1993b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> . 1993;20(Suppl 4): Abstract. |
| 812. | Paty 1993c | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology</i> . 1993;43(4 I):662-67. |
| 813. | Paty 1994 | Typ publikacji | List do edytora | <i>Annals of Neurology</i> . 1994 36:SUPPL.(S113-S114) |
| 814. | Paty 1997 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 1997, 3.5: 269. |
| 815. | Paty 2001 | Inne | Duplikat | <i>Neurology</i> . 2001 57:12 SUPPL. 5(S10-S15) |
| 816. | Pelletier 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(no pagination) |
| 817. | Pelletier 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2016;86(16 SUPPL. 1) |
| 818. | Pelletier 2016b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) National Harbor, MD</i> . 2016. |
| 819. | Philipps 2013 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2013;15(Suppl 3):DX49. |
| 820. | Philipps 2014 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2014;16(Suppl 3):DX29. |
| 821. | Phillips 2006 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology</i> . 2006:A62-a63. |
| 822. | Phillips 2006b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology</i> . 2006(9):1717-8. |
| 823. | Phillips 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2011 17:8 (970-979) |
| 824. | Phillips 2012 | Typ publikacji | Abstrakt konferencyjny | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012 18:4 SUPPL. 1 (517-518) |
| 825. | Phillips 2012b | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. Meeting Abstract</i> . 2012 78:1 |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|--|
| 826. | Phillips 2013 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Journal of Neurology</i> . 2013 260 SUPPL. 1 (S75-) |
| 827. | Phillips 2013b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Meeting Abstracts</i> . 2013 80:1 |
| 828. | Phillips 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology</i> . 2014 82:10 SUPPL. 1 |
| 829. | Phillips 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2015;17(5):236-43. |
| 830. | Phillips 2015b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84 |
| 831. | Phillips 2016 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2016;86(SUPPL 1) |
| 832. | Phillips 2016b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;22(6):NP3-NP4. |
| 833. | Phillips 2016c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | 2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD. 2016. |
| 834. | Phillips 2016d | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2016;6:66-72. |
| 835. | Plavina 2016 | Interwencja | Niezgodna interwencja | <i>The Journal of Clinical Pharmacology</i> . 2016;2:2. |
| 836. | Polman 1994 | Typ publikacji | List do edytora | <i>Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde</i> . 1994 138:53 (2636-2637) |
| 837. | Polman 1994b | Inne | Publikacja w języku holenderskim | <i>Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde</i> . 1994 138:1 (7-10) |
| 838. | Polman 2003 | Interwencja | Niezgodne dawkowanie | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2003;9(4):342-8. |
| 839. | Polman 2012 | Metodyka | Badanie opisowe | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012 18:4 SUPPL. 1 (437-438) |
| 840. | Popova 2012 | Inne | Publikacja w języku rosyjskim | <i>Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S.</i> 2012;Korsakova. 112(5):56-61. |
| 841. | Pozzilli 2010 | Typ publikacji | Opinia eksperta | <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2010 11:11 (1957-1960) |
| 842. | Pozzilli 2014 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>EFNS (European Federation of Neurological Societies) European Journal of Neurology</i> . 2014; 21(SUPPL 1): PP4153. |
| 843. | Pozzilli 2014b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:96-97. |
| 844. | Pozzilli 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2015;84(14):P7.235. |
| 845. | Pozzilli 2015b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology</i> . 2015;22:708. |
| 846. | Pozzilli 2015c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:247. |
| 847. | PRISMS 1998 | Inne | Duplikat | <i>Lancet</i> . 1999 Feb 20;353(9153):678. |
| 848. | PRISMS 1998b | Inne | Duplikat | <i>Lancet</i> . 1998 Nov;352(9139):1498-504. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|---|--|
| 849. | Radue 2010 | Interwencja | Terapia łączona | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2010 292:1-2 (28-35)</i> |
| 850. | Radue 2012 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 (537-)</i> |
| 851. | Radue 2012b | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 SUPPL. 1 (322-323)</i> |
| 852. | Radue 2012c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Meeting Abstract. 2012 78:1</i> |
| 853. | Radue 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Arch Neurol. 2012;69(10):1259-69.</i> |
| 854. | Radue 2012d | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Mult Scler J. 2012;18:193-94.</i> |
| 855. | Radue 2013 | Metodyka | Pacjenci z grupy PLC w trakcie badania zostali przypisani do przyjmowania interwencji | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:11 SUPPL. 1 (214-215)</i> |
| 856. | Radue 2013b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:11 SUPPL. 1 (447-)</i> |
| 857. | Radue 2013c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 2013;80(Suppl 7):P07.094.</i> |
| 858. | Radue 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 2014 82:10 SUPPL. 1</i> |
| 859. | Radue 2014b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2014;82(10 SUPPL. 1)</i> |
| 860. | Radue 2014c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Boston, USA. 2014 P439</i> |
| 861. | Radue 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.226.</i> |
| 862. | Radue 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;21(11):782-83.</i> |
| 863. | Radue 2015c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. 2015; (8): 784-93. Available from: http://www.neurology.org/content/84/8/784.full.pdf</i> |
| 864. | Radue 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22(6):NP13.</i> |
| 865. | Radue 2016b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16 SUPPL. 1)</i> |
| 866. | Radue 2016c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2016;23(2):412-5.</i> |
| 867. | Rammohan 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2011;13(Suppl 3):S61.</i> |
| 868. | Rammohan 2017 | Populacja | PPMS | <i>Multiple Sclerosis. 2017 23 Supp.1 (31-32)</i> |
| 869. | Ramtahal 2010 | Interwencja | Terapia łączona | <i>Multiple Sclerosis. 2010 16:10 SUPPL. 1 (S294-S295)</i> |
| 870. | Ravnborg 2010b | Typ publikacji | Korekta | <i>The Lancet Neurology. 2010;9:672-80.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|---|--|
| 871. | Reder 2010 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2010;12(Suppl 1):S105.</i> |
| 872. | Reder 2010b | Metodyka | Badanie obserwacyjne | <i>Multiple Sclerosis. 2010 16:10 SUPPL. 1 (S318-S319)</i> |
| 873. | Reder 2011 | Metodyka | Badanie obserwacyjne | <i>Multiple Sclerosis. 2011 17:10 SUPPL. 1 (S220-S221)</i> |
| 874. | Reder 2012 | Metodyka | Badanie obserwacyjne | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:12 (1865-)</i> |
| 875. | Reder 2012b | Typ publikacji | Abstrakt konferencyjny | <i>Neurology. Conference: 64Th American Academy Of Neurology Annual Meeting New Orleans, La United States. Conference Start. (1 Meeting Abstract). 2012;78</i> |
| 876. | Reder 2013 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:11 SUPPL. 1 (510-511)</i> |
| 877. | Reder 2013b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:5 (680-681)</i> |
| 878. | Reder 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84:P7.257.</i> |
| 879. | Reder 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17(Suppl 1):DX68.</i> |
| 880. | Reder 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Mult Scler. 2015;86(Suppl 16):594-95.</i> |
| 881. | Reen 2016 | Interwencja | Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2017 375: 107-122.</i> |
| 882. | Repovic 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17(Suppl 1):DX04.</i> |
| 883. | Repovic 2016 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD, USA; 3 June. 2016. DX08</i> |
| 884. | Rice 2000 | Populacja | PPMS | <i>Neurology. 2000;54(5):1145-55.</i> |
| 885. | Rieckmann 2009 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2009;11:Suppl.2:P11.</i> |
| 886. | Rieckmann 2011 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Journal of Neurology. 2011;258:S48.</i> |
| 887. | Rieckmann 2013 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology. 2013;80:Suppl.7:P07.090.</i> |
| 888. | Riera 2016 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;4:CD011203.</i> |
| 889. | Rinaldi 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis International. 2015: 369348.</i> |
| 890. | Ritter 2016 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD. 2016.</i> |
| 891. | Romine 1999 | Interwencja | Niezgodna dawka | <i>Proceedings of the Association of American Physicians. 1999; 111(1): 35-44.</i> |
| 892. | Rose 2007 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Neurology. 2007;69(8):785-9.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|---|
| 893. | Rose 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.252.</i> |
| 894. | Rose 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16):P2.111.</i> |
| 895. | Ross 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17(Suppl 1):DX64.</i> |
| 896. | Rosselli 2015 | Metodyka | Nieodpowiednia metodyka badania | <i>Value in Health. 2015;18 (7):A691.</i> |
| 897. | Rovaris 2001 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Brain. 2001;124(Pt 9):1803-12.</i> |
| 898. | Rovaris 2003 | Metodyka | Analiza post hoc | <i>American Journal of Neuroradiology. 2003 24:1 (75-81)</i> |
| 899. | Rovaris 2003b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>AJNR American Journal of Neuroradiology. 2003;24(1):75-81.</i> |
| 900. | Rovaris 2007 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2007 13:4 (502-508)</i> |
| 901. | Rovira 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:560-61.</i> |
| 902. | Rudick 2004 | Metodyka | Badanie kohortowe | <i>Annals of Neurology. 2004 56:4 (548-555)</i> |
| 903. | Rudick 1997 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 1997;3(Suppl):276.</i> |
| 904. | Rudick 1997 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. 1997;49(2):358-63.</i> |
| 905. | Rudick 1998 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)</i> |
| 906. | Rudick 2001 | Inne | Przedruk innej publikacji | <i>Neurology. 2001 57:12 SUPPL. 5(S25-S30)</i> |
| 907. | Rudick 2006 | Interwencja | Terapia łączona | <i>New England Journal of Medicine. 2006 354:9 (911-923)</i> |
| 908. | Rudick 2007 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Annals of Neurology. 2007;62(4):335-46.</i> |
| 909. | Rudick 2010 | Metodyka | Badanie opisowe | <i>Multiple Sclerosis. 2010 16:10 SUPPL. 1 (S133-S134)</i> |
| 910. | Rudick 2010b | Metodyka | Analiza retrospektywna | <i>Archives of Neurology. 2010 67:11 (1329-1335)</i> |
| 911. | Rudick 2011 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2011 17:10 SUPPL. 1 (S219-S220)</i> |
| 912. | Rudick 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology. 2014 261 SUPPL. 1 (S298-S299)</i> |
| 913. | Rudick 2014 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2014;16(Suppl 3):5.</i> |
| 914. | Rudick 2014b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:100.</i> |
| 915. | Sabetella 2015 | Metodyka | Niezgodna metodyka badania | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2015;357:e310.</i> |
| 916. | Said Inshasi 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22 (6):NP7.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|--------------------------------|---------------------|--|---|
| 917. | Saida 2007 | Metodyka | ponowna analiza wyników starego badania RCT z zastosowaniem nowych definicji choroby | <i>Neuro-Ophthalmology Japan. 2007 24:1 (28-36)</i> |
| 918. | Saida 2011 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis 2011 17:10 SUPPL. 1 (S418-S419)</i> |
| 919. | Saida 2012 | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Multiple Sclerosis. 2012;18(9):1269-77.</i> |
| 920. | Saida 2016 | Interwencja | Niezgodna dawka | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2016;7:102-08.</i> |
| 921. | Saida 2016b | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Multiple Sclerosis. 2016 22 Supp. 3 (P607)</i> |
| 922. | Saida 2016c | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:280.</i> |
| 923. | Saida 2017 | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Neurology and Therapy. 2017 6: 39-55.</i> |
| 924. | Saida 2017b | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2017 11: 25-31.</i> |
| 925. | Saida 2017c | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>BMC Neurology. 2017 17: 17.</i> |
| 926. | Salama 2003 | Metodyka | Badanie nRCT | <i>Neuro Sciences 20038 □ (Supple.1) : 345-346</i> |
| 927. | Sarda 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology 2014 82:10 SUPPL. 1</i> |
| 928. | Schiffer 1995 | Inne | Duplikat | <i>Neurology. 2001 Dec;57(12 Suppl 5):S16-24.</i> |
| 929. | Schippling 2009 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2009 15:9 Suppl. S (S118-)</i> |
| 930. | Schippling 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology. 2016;263(7):1418-26.</i> |
| 931. | Schippling 2016b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016. P32155</i> |
| 932. | Schwartzbach 2014 | Interwencja | Badanie leku: GSK239512 | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:385.</i> |
| 933. | Schwid, SR. et al, 2007 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Clin Ther. 2007;29(9):2031-48.</i> |
| 934. | Scolding 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Conference: Association of British Neurologists, ABN. 2015;86(11)</i> |
| 935. | Scott 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2010 16:10 SUPPL. 1 (S69-S70)</i> |
| 936. | Scott 2013 | Metodyka | Badanie retrospektywne | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2013 2:4 (370-376)</i> |
| 937. | Scott 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:757.</i> |
| 938. | SPECTRIMS 2001 | Populacja | SPMS | <i>Neurology. 2001 Jun 12;56(11):1496-504.</i> |
| 939. | Selmaj 2009 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2009 15:9 Suppl. S (S247-)</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|--------------------------|---------------------|-------------------------------------|---|
| 940. | Selmaj 2011 | Typ publikacji | Poster konferencyjny | <i>Multiple Sclerosis. 2011 17:10 SUPPL. 1 (S451-)</i> |
| 941. | Selmaj 2011b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2011 17:10 SUPPL. 1 (S181-)</i> |
| 942. | Selmaj 2012 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 SUPPL. 1 (200-201)</i> |
| 943. | Selmaj 2012b | Typ publikacji | Poster | <i>Journal of Neurology. 2012 259:1 SUPPL. 1 (S66-)</i> |
| 944. | Selmaj 2012c | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Journal of Neurology. 2012 259:1 SUPPL. 1 (S65-S66)</i> |
| 945. | Selmaj 2012d | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. Meeting Abstract. 2012 78:1</i> |
| 946. | Selmaj 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Meeting Abstracts. 2013 80:1</i> |
| 947. | Selmaj 2013b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2013;1:221.</i> |
| 948. | Selmaj 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:109.</i> |
| 949. | Selmaj 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P3.256.</i> |
| 950. | Selmaj 2015b | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. 2015;84(Suppl 14):P7230.</i> |
| 951. | Selmaj 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:325-26.</i> |
| 952. | Selmaj 2016b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:202.</i> |
| 953. | Selmaj 2016c | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. 2016. P11195.</i> |
| 954. | Shang 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2015;357:e303.</i> |
| 955. | Sheridan 2009 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 2009;11(Suppl 3):A35.</i> |
| 956. | Shimizu 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Clinical Neurology. 2014 54 Supp. 1 (S118-)</i> |
| 957. | Siger-Zajdel 2003 | Metodyka | Badanie otwarte, jednoramienne | <i>Neurologia i neurochirurgia polska. 2003 37:6 (1185-1197)</i> |
| 958. | Silber 2014 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2014;85(10):A39.</i> |
| 959. | Simon 1999 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 1999 Jul 13;53(1):139-48.</i> |
| 960. | Simon 1998 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol. 1998;43(1):79-87.</i> |
| 961. | Simon 1995 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 1995; 45(Suppl 4): A418.</i> |
| 962. | Simon 2000 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology. 2000;55(2):185-92.</i> |
| 963. | REFORMS | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>BMC Neurology. 2012;12:154.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---|
| 964. | Singer 2014 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Neurology. 2014 82:10 SUPPL. 1</i> |
| 965. | Singer 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.269.</i> |
| 966. | Singer 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17(Suppl 1):DX73.</i> |
| 967. | Singer 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16 SUPPL. 1)</i> |
| 968. | Singer 2016b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16 Suppl 1):P6.169.</i> |
| 969. | Singer 2016c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD. 2016.</i> |
| 970. | Singer 2016d | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:281-82.</i> |
| 971. | Smith 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2016. P370</i> |
| 972. | Soelberg-Sorensen 2009 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology. 2009;256:S127-S28.</i> |
| 973. | Soelberg-Sorensen 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2010;12(Suppl 1):64-65.</i> |
| 974. | Soelberg-Sorensen 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Meeting Abstracts. 2013 80:1</i> |
| 975. | Soltanzadeh 2013 | Typ publikacji | Abstrakt konferencyjny | <i>Neuroepidemiology. 2013 41:3-4 (265-266)</i> |
| 976. | Song 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(SUPPL 1)</i> |
| 977. | Song 2016b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Journal of Neurology. 2016;23:205.</i> |
| 978. | Sorensen 2003 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. 2003;61(9 SUPPL. 5):S27-S28.</i> |
| 979. | Sorensen 2009 | Metodykai | Opis badania BRAVO | <i>Multiple Sclerosis. 2009 15:9 Suppl. S (S119-S120)</i> |
| 980. | Sormani 2002 | Metodyka | Analiza wtórna wyników badań | <i>Neurology. 2002 58:3 (417-421)</i> |
| 981. | Sormani 2011 | Metodyka | Analiza wtórna wyników badań | <i>Neurology. 2011 77:18 (1684-1690)</i> |
| 982. | Sormani 2013 | Metodyka | Analiza post hoc | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:11 SUPPL. 1 (262-263)</i> |
| 983. | Sormani 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;21(7):916-24.</i> |
| 984. | Sormani 2015b | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:587-88.</i> |
| 985. | Sormani 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:364.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-------------------------------|---------------------|---|---|
| 986. | Sprenger 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2016;86(16 SUPPL. 1)</i> |
| 987. | Stefano 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Neurology. 2015;84(Suppl 14):P3.246.</i> |
| 988. | Stelmasiak 2009 | Interwencja | Niezgodna dawka | <i>Multiple Sclerosis. 2009;15(6):767-70.</i> |
| 989. | Stone 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:389-90.</i> |
| 990. | Stone 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P5.198.</i> |
| 991. | Stubinski 2012 | Populacja | Pierwsze klinicznie potwierdzone zmiany demielinizacyjna wskazujące na MS | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:4 (535-536)</i> |
| 992. | Tang 2009 | Metodyka | Ocena metodyki badania | <i>Multiple Sclerosis. 2009 15:9 Suppl. S (S131-S132)</i> |
| 993. | Comi 2015 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Multiple Sclerosis. 2015;21:Suppl. 11:541:(P1057).</i> |
| 994. | Teriflunomide MS trial | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Neurology. 2006; 66(6): 894-900.</i> |
| 995. | Thangavelu 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:360-61.</i> |
| 996. | Thomas 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Neurology. 2017 88:16 Supp. 1</i> |
| 997. | Tiwari 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:440-41.</i> |
| 998. | Traboulosee 2015 | Metodyka | Faza extension badania nie włączonego do analizy | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2015;17(Suppl 1):DX05.</i> |
| 999. | Traboulosee 2016 | Metodyka | Faza extension badania nie włączonego do analizy | <i>2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), National Harbor, MD. 2016.</i> |
| 1000 | Traboulosee 2015 | Metodyka | Faza extension badania nie włączonego do analizy | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:570-71.</i> |
| 1001 | Traboulosee 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.251.</i> |
| 1002 | Traboulosee 2015c | Metodyka | Faza extension badania nie włączonego do analizy | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.249.</i> |
| 1003 | Traboulosee 2016 | Metodyka | Faza extension badania nie włączonego do analizy | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:613-14.</i> |
| 1004 | Traboulosee 2016b | Metodyka | Faza extension badania nie włączonego do analizy | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:641-42.</i> |
| 1005 | Traboulosee 2016c | Inne | Duplikat | <i>European Journal of Neurology. 2016 23 SUPPL. 2 (58-)</i> |
| 1006 | Traboulosee 2017 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. 2017;88(16):Suppl.P6.338.</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|------------------------|---------------------|---|---|
| 1007 | Trabousee 2017b | Metodyka | Analiza dodatkowa wyników badania głównego | <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2017;23:Suppl.1:P017. |
| 1008 | Trojano 2015 | Metodyka | Porównanie różnych dawek tej samej interwencji | <i>European Journal of Neurology</i> . 2015;22:49. |
| 1009 | Tsivgoulis 2016 | Interwencja | Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016 22 Supp. 3 (597-) |
| 1010 | Tubridy 1999 | Interwencja | Niezgodna dawka | <i>Neurology</i> . 1999 53:3 (466-472) |
| 1011 | Tur 2011 | Populacja | PPMS | <i>Archives of Neurology</i> . 2011 68:11 (1421-1427) |
| 1012 | Turner 2014 | Populacja | Ty ko pacjenci z wczesnym stadium MS | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> . 2014;85(10):A40. |
| 1013 | Turner 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:336-37. |
| 1014 | Twiss 2009 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Value in Health</i> . 2009;12(7):A373. |
| 1015 | Twiss 2010 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010;8:117. |
| 1016 | Twyman 2013 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Neurology</i> . 2013;80:Suppl.7:P07.098. |
| 1017 | Uitdehaag 2010 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Journal of Neurology</i> . 2010 257 SUPPL. 1 (S148-) |
| 1018 | Uitdehaag 2011 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders</i> . 2011 4:1 (3-14) |
| 1019 | Vellinga 2008 | Metodyka | Analiza wtórna wyników badań klinicznych | <i>Neurology</i> . 2008 70:13 PART 2 (1150-1151) |
| 1020 | Vermersch 2009 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Journal of Neurology</i> . 2009;256:244-45. |
| 1021 | Vermersch 2010 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2010;12:Suppl.1:137. |
| 1022 | Vermersch 2010b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16:Suppl:298-99. |
| 1023 | Vermersch 2012 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012 18:9 (S9-S10) |
| 1024 | Vermersch 2012b | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Journal of Neurology</i> . 2012 259:1 SUPPL. 1 (S38-) |
| 1025 | Vermersch 2015 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:621. |
| 1026 | Vermersch 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology</i> . 2016;23:681. |
| 1027 | Vermersch 2016b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen</i> . 2016. P31163 |
| 1028 | Vermersch 2016c | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2016;86(16 SUPPL. 1) |
| 1029 | Viglietta 2015 | Metodyka | Zbiorcza analiza wyników badań | <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> . 2015;2(2):103-18. |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|--------------------------------|---------------------|--|---|
| 1030 | Vollmer 2011 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2011;1:S507-S08.</i> |
| 1031 | Vollmer 2011b | Interwencja | Niezgodna interwencja | <i>Multiple Sclerosis. 2011;17(2):181-91.</i> |
| 1032 | Vollmer 2012 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Mult Scler J. 2012;18:438-39.</i> |
| 1033 | Vollmer 2013 | Metodyka | Wyniki zbiorcze z badań | <i>Multiple Sclerosis 2013 19:11 SUPPL. 1 (227-228)</i> |
| 1034 | Vollmer 2013b | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. MeetingAbstracts. 2013 80:1</i> |
| 1035 | Von Rosenstiel 2010 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2010 16:10 SUPPL. 1 (S143-)</i> |
| 1036 | Wang 2007 | Metodyka | Badanie jednoramienne | <i>Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research. 2007 11:8 (1585-1588)</i> |
| 1037 | Weinstein 1999 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Archives of Neurology. 1999 56:3 (319-324)</i> |
| 1038 | Weinstock-Guttman 2012 | Metodyka | Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii NAT na początku badania I dopiero później randomizowania do grupy NAT lub PLC | <i>Neurology. Meeting Abstract. 2012 78:1</i> |
| 1039 | Weinstock-Guttman 2012b | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>Journal of Neurology. 2012;259(5):898-905.</i> |
| 1040 | Weinstock-Guttman 2016 | Metodyka | Porównanie różnych DMT po terapii natalizumabem, wyniki podane łącznie | <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2016 87:9 (937-943).</i> |
| 1041 | White 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2013;1:255-56.</i> |
| 1042 | White 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology. 2014 261 SUPPL. 1 (S234-)</i> |
| 1043 | White 2016 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2016;9(4):239-49.</i> |
| 1044 | Wiendl 2014 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology. 2014;21(Suppl 1):PP4163.</i> |
| 1045 | Wiendl 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:266-67.</i> |
| 1046 | Wiendl 2015b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2015;1:232-33.</i> |
| 1047 | Wiendl 2015c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84:P4.007.</i> |
| 1048 | Wiendl 2015d | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:50.</i> |
| 1049 | Wiendl 2016 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2016;22:328.</i> |
| 1050 | Wiggermann 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2014;1:297-98.</i> |
| 1051 | Wingerchuk 2010 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis. 2010 16:10 SUPPL. 1 (S141-)</i> |
| 1052 | Wolinsky 2001 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Multiple Sclerosis. 2001 7:1 (33-41)</i> |
| 1053 | Wolinsky 2002 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. 2002 59:8 (1284-1286)</i> |
| 1054 | Wolinsky 2004 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis. 2004 10:SUPPL. 1(S65-S72)</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------------|---------------------|-------------------------------------|---|
| 1055 | Wolinsky 2007 | Populacja | PPMS | <i>Annals of Neurology</i> . 2007 61:1 (14-24) |
| 1056 | Wolinsky 2010 | Typ publikacji | Poster | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010 16:10 SUPPL. 1 (S347-S348) |
| 1057 | Wolinsky 2012 | Inne | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. Meeting Abstract</i> . 2012 78:1 |
| 1058 | Wolinsky 2013 | Typ publikacji | Poster | <i>Neurology. Meeting Abstracts</i> . 2013 80:1 |
| 1059 | Wolinsky 2013b | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2013;19(10):1310-9. |
| 1060 | Wolinsky 2014 | Populacja | CIS | <i>Journal of Neurology</i> . 2014 261 SUPPL. 1 (S75-) |
| 1061 | Wolinsky 2014b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:103. |
| 1062 | Wolinsky 2014c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:43-44. |
| 1063 | Wolinsky 2014d | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;1:203-04. |
| 1064 | Wolinsky 2015 | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;1:534-35. |
| 1065 | Wolinsky 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2015;4(4):370-76. |
| 1066 | Wolinsky 2015c | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2015;17(Suppl 1):DX27. |
| 1067 | Wray 2009 | Typ publikacji | Poster konferencyjny | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009 15:9 Suppl. S (S247-) |
| 1068 | Wray 2011 | Metodyka | Brak wpływu badania na sieć MTC | <i>International Journal of Multi Sclerosis Care</i> . 2011;13:Suppl.3:44. |
| 1069 | Wray 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Meeting Abstracts</i> . 2013 80:1 |
| 1070 | Wroe 2005 | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Journal of International Medical Research</i> . 2005; 33(3): 309-18. |
| 1071 | Wuerfel 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2016;86(16 SUPPL. 1) |
| 1072 | Wynn 2009 | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009 15:9 Suppl. S (S135-) |
| 1073 | Wynn 2010 | Interwencja | Terapia skojarzona | <i>The Lancet Neurology</i> . 2010;9:381-90. |
| 1074 | Wynn 2010b | Metodyka | Analiza w podgrupach | <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010 16:10 SUPPL. 1 (S140-) |
| 1075 | Wynn 2010c | Interwencja | Terapia łączona | <i>The Lancet Neurology</i> . 2010 9:4 (381-390) |
| 1076 | Wynn 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology</i> . 2015;22:827. |
| 1077 | Yamamura 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>Clinical Neurology</i> . 2014 54 Supplement 1 (S31-) |
| 1078 | Yin 2015 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care</i> . 2015;17(Suppl 1):DX52. |
| 1079 | You 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN</i> . 2016;86(16 SUPPL. 1) |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|------|-----------------|---------------------|--|--|
| 1080 | Yousry 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.262.</i> |
| 1081 | Yousry 2015b | Metodyka | Badanie typu extension | <i>European Journal of Neurology. 2015;22:157.</i> |
| 1082 | Zecca 2014 | Metodyka | Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii NAT na początku badania i dopiero później randomizowani do grup | <i>BMC Neurology. 2014 14:1 Article Number 38</i> |
| 1083 | Zhang 2012 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Meeting Abstract. 2012 78:1</i> |
| 1084 | Zhao 2000 | Metodyka | Brak dodatkowych wyników | <i>Neurology. 2000;54(1):200-6.</i> |
| 1085 | Zhao 2009 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of the Neurological Sciences. 2009;285:S200.</i> |
| 1086 | Ziemssen 2013 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Multiple Sclerosis. 2013 19:11 SUPPL. 1 (212-213)</i> |
| 1087 | Ziemssen 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | <i>European Journal of Neurology. 2017 24 Suppl. 1 (657-)</i> |
| 1088 | Zivadinov 2007 | Metodyka | Badanie nRCT | <i>Multiple Sclerosis. 2007 13:4 (490-501)</i> |
| 1089 | Zivadinov 2012 | Populacja | Część pacjentów badanych to zdrowi ochotnicy | <i>Multiple Sclerosis. 2012 18:8 (1125-1134)</i> |
| 1090 | Zivadinov 2014 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Neurology. Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2014;82(Suppl 10):P3.026.</i> |
| 1091 | Zivadinov 2014b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Neurological Surgery, Istanbul, Turkey. 2014. EP4141</i> |
| 1092 | Zivadinov 2014c | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neurology. 2014;261:S230.</i> |
| 1093 | Zivadinov 2014d | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>International Journal of Multiple Sclerosis Care. 2014;16(Suppl 3):DX37.</i> |
| 1094 | Zivadinov 2015 | Metodyka | Badanie typu extension | <i>Neurology. Conference: 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN. 2015;84(14):P7.255.</i> |
| 1095 | Zivadinov 2015b | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | <i>Journal of Neuroimaging. 2015;25(6):989-95.</i> |

Brak wpływu badania na sieć MTC – dodanie badania powoduje brak zamknięcia sieci MTC

Tabela 68.

Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (przeszukanie dla efektywności rzeczywistej OKR)

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|----|----------------------|---------------------|----------------------------|--|
| 1. | Ayazpoor U. 2016 | Typ publikacji | Artykuł poglądowy | <i>Psychopharmakotherapie. 2016;23:31-32</i> |
| 2. | Cartier-Bechu C 2017 | Metodyka | Niezgodna metodyka badania | <i>Value in Health. 2017;20:A752</i> |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|-----|-----------------------|---------------------|--|---|
| 3. | Castro-Borrero 2012 | Metodyka | Brak wskazania metodyki przeglądu | <i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders</i> . 2012;5:205-220 |
| 4. | Çelik Ş.Y. 2017 | Typ publikacji | Artykuł poglądowy | <i>Türk Noroloji Dergisi</i> . 2017;23:146-147 |
| 5. | Chamberlin K.W. 2017 | Typ publikacji | Artykuł poglądowy | <i>Drug Topics</i> . 2017;161 |
| 6. | Chaudhuri 2012 | Typ publikacji | Korespondencja | <i>Lancet</i> . 2012 Mar 31;379(9822):1196-7; author reply 1197. |
| 7. | Chin P. 2018 | Typ publikacji | Artykuł poglądowy | <i>Biochemistry</i> . 2018;57:474-476 |
| 8. | Deisenhammer 2017 | Typ publikacji | List do edytora | <i>N Engl J Med</i> . 2017 Apr 27;376(17):1693-4. doi: 10.1056/NEJMc1702076. |
| 9. | Du 2017 | Typ publikacji | Artykuł poglądowy | <i>Auto Immun Highlights</i> . 2017 Nov 16;8(1):12. doi: 10.1007/s13317-017-0100-y. |
| 10. | Ecker-Schlipf B. 2012 | Inne | Język niemiecki | <i>Psychopharmakotherapie</i> . 2012;19:239-241 |
| 11. | Filippini 2017 | Populacja | Badanie na pacjentach po pierwszym rzucie sugerującym MS | <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017 Apr 25;4:CD012200. doi: 10.1002/14651858.CD012200.pub2. |
| 12. | Filippini 2017 | Typ publikacji | Komentarz | <i>Evid Based Med</i> . 2017 Dec;22(6):215-216. doi: 10.1136/ebmed-2017-110721. Epub 2017 Nov 8. |
| 13. | Grebenciucova 2017 | Metodyka | Brak wskazania metodyki przeglądu | <i>Curr Neurol Neurosci Rep</i> . 2017 Sep 22;17(11):88. doi: 10.1007/s11910-017-0800-8. |
| 14. | Hanssen H.-P. 2011 | Inne | Język niemiecki | <i>Deutsche Apotheker Zeitung</i> . 2011;151:58 |
| 15. | Hauser 2017 | Typ publikacji | Korespondencja | <i>N Engl J Med</i> . 2017 Apr 27;376(17):1694. doi: 10.1056/NEJMc1702076. |
| 16. | Heliopoulos 2018 | Typ publikacji | Artykuł poglądowy | <i>Med Chem</i> . 2018 Feb 6;14(2):144-154. doi: 10.2174/1573406413666170906121828. |
| 17. | Hellwig B. 2010 | Inne | Język niemiecki | <i>Deutsche Apotheker Zeitung</i> . 2010;150:68 |
| 18. | Jokubaitis V.G. 2016 | Interwencja | Niezgodna interwencja | <i>Annals of Neurology</i> . 2016;80:89-100 |
| 19. | Kerstin 2018 | Inne | Język niemiecki | <i>Pharmazeutische Zeitung</i> . 2018;163: |
| 20. | Kretzschmar A. 2018 | Inne | Język niemiecki | <i>Krankenhauspharmazie</i> . 2018;39:30-31 |
| 21. | McLauchlan D 2017 | Typ publikacji | Artykuł poglądowy | <i>Journal of neurology</i> . 2017;264:814-816 |
| 22. | Mildiner 2017 | Typ publikacji | List do edytora | <i>N Engl J Med</i> . 2017 Apr 27;376(17):1692-3. doi: 10.1056/NEJMc1702076. |
| 23. | Montalban 2017 | Typ publikacji | List do edytora | <i>N Engl J Med</i> . 2017 Apr 27;376(17):1694. |
| 24. | Moreno Torres 2017 | Metodyka | Przegląd niesystematyczny | <i>Expert Rev Neurother</i> . 2017 Apr;17(4):359-371. doi: 10.1080/14737175.2017.1245616. Epub 2016 Oct 21. |
| 25. | | | | |

| Lp | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Referencja |
|-----|----------------------------|---------------------|--|--|
| 26. | Moss 2018b | Metodyka | Za krótki okres obserwacji | <i>Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2018, February 1-3, San Diego, California, Poster Session 1, Abstract: P044</i> |
| 27. | Polderman A. 2017 | Typ publikacji | Artykuł poglądowy | <i>Pharmaceutisch Weekblad. 2017;152:23</i> |
| 28. | Schoergenhofer 2017 | Typ publikacji | List do edytora | <i>N Engl J Med. 2017 Apr 27;376(17):1693.</i> |
| 29. | Sharp 2017 | Typ publikacji | List do edytora | <i>N Engl J Med. 2017 Apr 27;376(17):1692. doi: 10.1056/NEJMc1702076.</i> |
| 30. | Stahnke 2017 | Metodyka | Przegląd niesystematyczny | <i>Ann Pharmacother. 2017 Dec 1:1060028017747635. doi: 10.1177/1060028017747635.</i> |
| 31. | Weideman A.M. 2017 | Populacja | Populacja obejmuje również pacjentów z postacią PPMS | <i>Frontiers in Neurology. 2017;8: http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00577</i> |
| 32. | Xie Q. 2017 | Metodyka | Metaanaliza wybranych badań | <i>Experimental and Therapeutic Medicine. 2017;13:3061-3066</i> |
| 33. | Zanganeh N. 2017 | Metodyka | Okres obserwacji poniżej 48 tygodni | <i>Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:384-385</i> |
| 34. | Zündorf I. 2016 | Inne | Język niemiecki | <i>Deutsche Apotheker Zeitung. 2016;156:</i> |

E.2. Badania kliniczne w toku

Tabela 69.
Badania kliniczne w toku

| Identyfikator / Tytuł | Typ i etap badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Interwencja/Komparator | Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor |
|---|--|---|-------------------------|--------------------------|---|
| clinicaltrials.gov / clinicaltrialsregister.eu | | | | | |
| NCT03085810 / EudraCT Number 2016-002937-31 An Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ocrelizumab in Patients With Early Stage Relapsing Remitting Multiple Sclerosis | Typ: nRCT Etap: w fazie rekrutacji | Dorośli (18–55 lat) z RRMS, u których 1. rzut choroby wystąpił w okresie ≤ 3 lat oraz ≥ 1 rzutem w ostatnim roku / ≥ 1 objawem widocznym w badaniu MRI oraz niesprawnością ocenioną na $\leq 3,5$ pkt w skali EDSS | 600 | OKR | 03.2017 / 01.2022 Hoffmann-La Roche |
| NCT02688985 / EudraCT Number 2016-004616-37 An Open-Label, Multicenter, Biomarker Study to Explore the Mechanism of Action of Ocrelizumab and B-Cell Biology in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis or Primary Progressive Multiple Sclerosis | Typ: RCT Etap: w fazie rekrutacji | Dorośli (18–55 lat) z: • RRMS i niesprawnością ocenioną na $\leq 5,5$ pkt w skali EDSS lub w przypadku RRMS trwającej > 15 lat >5 pkt w skali EDSS, uprzednio nie-/leczeni DMT • PPMS i niesprawnością ocenioną na 3–6,5 pkt w skali EDSS lub w przypadku PPMS trwającej < 15 lat ≤ 5 pkt w skali EDSS | 104 | OKR + nakłucie łądźwiowe | 04.2016 / 09.2018 Genentech, Inc. |
| NCT03157830 / Evaluating the Efficacy and Safety of Transitioning Patients From Natalizumab to Ocrelizumab | Typ: nRCT Etap: w fazie rekrutacji | Dorośli (18–65 lat) z RRMS i niesprawnością ocenioną na ≤ 6 pkt w skali EDSS, uprzednio leczeni NTZ | 75 | OKR | 06.2017 / 06.2022 Providence Health & Services |
| NCT03138525 / Immune Profiling During Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis | Typ: nRCT Etap: w fazie rekrutacji | Dorośli (18–60 lat) z RRMS | 130 | OKR | 06.2017 / 11.2019 Brigham and Women's Hospital |
| NCT03025269 / Effect of Ocrelizumab on Gray Matter Pathology, Leptomeningeal Inflammation and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis | Typ: nRCT Etap: przed fazą rekrutacji | Dorośli (18–60 lat) z RRMS trwającą < 20 lat, niesprawnością ocenioną na ≤ 5 pkt w skali EDSS i uprzednio nieleczeni OKR | 30 | OKR | 09.2017 / 01.2019 University at Buffalo |
| NCT02980042 / Evaluating the Tolerability and Safety Profile of Switching From Rituximab to Ocrelizumab: A Real World Evaluation of Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis | Typ: nRCT Etap: przed fazą rekrutacji | Dorośli (18–65 lat) z RRMS leczeni uprzednio > 2 dawkami RTX | 200 | OKR / RTX | 01.2017 / 01.2019 University of Colorado, Denver |

| Identyfikator / Tytuł | Typ i etap badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Interwencja/Komparator | Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor |
|---|--|--|-------------------------|---------------------------------------|---|
| NCT02637856 / An Open-Label Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Who Have Had a Suboptimal Response to an Adequate Course of Disease-Modifying Treatment | Typ: nRCT Etap: przed fazą rekrutacji | Dorośli (18–55 lat) z RRMS trwającą ≤ 12 lat, leczeni max. 3 lekami DMT przez okres ≥ 6 mies., którzy przerwali terapię z powodu braku optymalnej odpowiedzi | 611 | OKR | 02. 2016 / 12.2019 Genentech, Inc. |
| NCT02861014 / EudraCT Number 2015-005597-38 An Open-Label Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Who Have A Suboptimal Response to an Adequate Course of Disease-Modifying Treatment | Typ: nRCT Etap: przed fazą rekrutacji | Dorośli (18–55 lat) z RRMS trwającą < 10 lat, niesprawnością ocenioną na < 4 pkt w skali EDSS oraz leczonych uprzednio max. 2 lekami DMT, u których przerwano terapię z powodu braku optymalnej odpowiedzi | 681 | OKR | 09. 2016 / 12.2020 Hoffmann-La Roche |
| NCT02545868 / A Phase IIIB, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effects of Ocrelizumab on Immune Responses in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis | Typ: RCT Etap: przed fazą rekrutacji | Dorośli (18–55 lat) z RRMS, niesprawnością ocenioną na ≤ 5 pkt w skali EDSS, którzy otrzymali ≥ 1 szczepionkę przeciwko tężcowi, błonicy lub krztuścowi bezkomórkowemu | 102 | OKR + szczepionka / szczepionka | 10. 2015 / 12.2022 Hoffmann-La Roche |

E.3. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 70.
Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook

| Ryzyko błędu | Kryteria oceny |
|--|--|
| PROCES RANDOMIZACJI Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji. | |
| Niskie | <p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (throwing dice); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja (przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup). |
| Wysokie | <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"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obciążone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji. |
| Niejasne / nieznanne | 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. | |
| Niskie | <p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert. |
| Wysokie | <p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji. |
| Niejasne / nieznanne | 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 zabezpieczenia). |
| ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy. | |
| Niskie | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia. |

| Ryzyko błędu | Kryteria oceny |
|---|---|
| Wysokie | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania. |
| Niejasne / nieznane | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania; • W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki. |
| ZASŁEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI | |
| Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań. | |
| Niskie | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia. |
| Wysokie | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji. |
| Niejasne / nieznane | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji; • W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki. |
| NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY | |
| Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy. | |
| Niskie | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak utraty z badania; • Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem; • Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne; • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewieki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod. |
| Wysokie | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych); • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; • Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji. |
| Niejasne / nieznane | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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); • W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik. |
| RAPORTOWANIE WYNIKÓW | |
| Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników. | |
| Niskie | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole; • Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania. |

| Ryzyko błędu | Kryteria oceny |
|--|--|
| Wysokie | <p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych; • Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie; • Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań. |
| Niejasne / nieznane | <p>Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.</p> |
| <p>INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ Błędy nieuwzględnione powyżej.</p> | |
| Niskie | <p>Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.</p> |
| Wysokie | <p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; • Potencjalne ryzyko sfalszowania badań; • Inne. |
| Niejasne / nieznane | <p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów; • Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów. |

E.4. Formularz do oceny opracowań wtórnych (AMSTAR II)

Tabela 71.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

| Pytanie | Odpowiedź |
|---|--|
| <p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli:</p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |

| Pytanie | Odpowiedź |
|---|---|
| <p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI |
| <p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT |
| <p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <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> | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |

| Pytanie | Odpowiedź |
|--|--|
| <p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Meta-analiza nie została przeprowadzona |
| <p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <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 uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy |
| <p>12. 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?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <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 | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy |
| <p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <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 | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wie kość na wyniki przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy |
| <p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

E.5. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 72.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

| Badanie | Ob [tyg.] | n/N (%) | | Wartość p |
|---------|-----------|---------|---|-----------|
| | | X | Y | |
| | | | | |
| | | | | |

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 73.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

| Badanie | Ob [tyg.] | X | | Y | | Wartość p |
|---------|-----------|---|---------------------|---|---------------------|-----------|
| | | N | Średnia (\pm SD) | N | Średnia (\pm SD) | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

E.6. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

Tabela 74.
Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z MS

| Skala | Opis skali | MICD | Poprawę oznacza wynik | Informacje o walidacji w populacji pacjentów z MS |
|---|--|--|---|--|
| SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey) | Skala oceny ogólnej jakości życia Kategorie zgrupowane w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Oceniane kategorie: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. W sumie 36 pytań, średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wynik końcowy. Skala 0–100 (100 – najwyższy możliwy wynik) | Brak danych dotyczących populacji MS | rosnący | Populacja: Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym w różnym stadium zaawansowania choroby Wyniki: Wyniki analizy wskazują na rzetelność skali SF-36 w populacji pacjentów z MS. Wykazano, że rozkład odpowiedzi w poszczególnych komponentach skali był symetryczny, uzyskane średnie punktów i odchylenia w poszczególnych komponentach były równoważne, skorygowane korelacje w obrębie poszczególnych komponentów były wysokie (w zakresie od 0,46 do 0,85). Autorzy podkreślają jednak, że w 4 z 8 podskal pojawił się tzw. efekt sufitowy/efekt podłogi, który polega na zawyżonym/zaniżonym wyniku ogólnym. |
| MSFC | Złożona skala sprawności Ocena dotyczy trzech obszarów funkcjonowania: poruszania się, sprawności manualnej i funkcji poznawczych. Wynik opisany jest przy użyciu skali interwałowej (liczba poprawnych odpowiedzi lub sekundy). Ogólnym wynikiem jest średnia z wystandaryzowanych wyników poszczególnych podtestów: <ul style="list-style-type: none"> • test T25FW - ocena sprawności kończyn dolnych • test 9HPT – ocena sprawności manualnej • test PASAT- ocena funkcji poznawczych | 20% zmiana w punktacji testów T25-FW i 9-HPT oraz zmiana o 0,5 punktu w teście PASAT | malejący – w przypadku T25FW, 9HPT, rosnący w przypadku PASAT | Populacja: Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym w różnym stadium zaawansowania choroby Wyniki: Wykazano wysoką zgodność ocen w obrębie poszczególnych testów (0,87 do 0,96). Rzetelność skali oceniono jako dobrą – punkty MSFC była niższa u pacjentów z PPMS i SPMS w stosunku do pacjentów z RRMS. [75] Dodatkowo, na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w populacji pacjentów z MS stwierdzono także silną korelację pomiędzy skalami MSFC i EDSS. [76] |

| Skala | Opis skali | MICD | Poprawę oznacza wynik | Informacje o walidacji w populacji pacjentów z MS |
|-------------|--|------|-----------------------|---|
| EDSS | <p>Skala oceny niesprawności</p> <p>Skala odnosi się do ośmiu obszarów funkcjonalnych: piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, zmysłowego, odbytnicy i pęcherza moczowego, wzrokowego, psychicznego i kategorii „inne”. Ocena dotyczy również zdolności poruszania się.</p> <p>Zakres skali: 0-10 (10-najwyższy możliwy wynik)</p> | 0,5 | malejący | <p>Populacja: Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym w różnym stadium zaawansowania choroby</p> <p>Wyniki: Ocena na podstawie skali EDSS jest silnie skorelowana z oceną dokonaną przy użyciu skali SF-36. Zgodność testu EDSS została wyznaczona w granicach 0,32 do 0,76, a w obrębie poszczególnych testów wyniosła 0,23 do 0,58. Skala jest czuła na zmiany, przy czym zależne jest to od wartości początkowej EDSS (powyżej 6 punkty czułość skali ulega zmniejszeniu). Wykazano że EDSS charakteryzuje się wysoką porównywalnością wyników pomiędzy różnymi badaniami. Pomimo ograniczeń skala ta jest zatwierdzona przez EMA i powszechnie stosowana do określania stopnia niesprawności pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. [76]</p> |

BD – brak danych; MICD - minimalnie istotna klinicznie różnica;

E.7. Skala EDSS

| Liczba punktów | Opis |
|----------------|--|
| 1.0 | Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w jednym z UF (1 pkt w jednym z UF) |
| 1.5 | Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym z UF (1 pkt. w > 1 UF) |
| 2.0 | Niewielkie upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) |
| 2.5 | Łagodne upośledzenie jednego UF lub niewielkie upośledzenie dwóch UF (2 pkt w 2 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) |
| 3.0 | Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) lub łagodne upośledzenie trzech lub czterech UF (2 pkt w 3 lub 4 UF, pozostałe 0 lub 1). Chory porusza się samodzielnie |
| 3.5 | Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt) oraz upośledzenie ki ku innym UF w stopniu wyższym niż niewie ki (2 pkt w 1 lub 2 FU, 3 pkt w 2 FU, 2 pkt w 5 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory porusza się samodzielnie |
| 4.0 | Istotne upośledzenie, samowystarczalność, aktywność min. 12 h/dobę. (4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1, lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla wcześniejszych stopni w skali). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 500 m |
| 4.5 | Istotne upośledzenie, aktywność przez większą część dnia, zdolność do przepracowania pełnego dnia pracy mogą występować ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności lub potrzeba niewielkiej pomocy (zazwyczaj 4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 300 m |
| 5.0 | Znaczące upośledzenie powoduje ograniczenie wykonywania codziennych czynności i możliwości przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień (zazwyczaj 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 200 m. |
| 5.5 | Znaczące upośledzenie wykluczające całodzienną aktywność (zazwyczaj ocena równoważna z 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 100 m. |
| 6.0 | Chory wymaga asysty (laski, kuli itd.) do przejścia dystansu 100 m bez lub z odpoczynkiem. (>3 pkt w >2 UF). |
| 6.5 | Chory wymaga obustronnej asysty (dwie laski, kule itd.) do przejścia dystansu 20 m bez odpoczynku. (>3 pkt w >2 UF). |
| 7.0 | Brak zdolności do przejścia dystansu dłuższego niż 5 m, nawet przy użyciu pomocy ortopedycznych, poruszanie się ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego. Chory zdolny do samodzielnego korzystania z wózka (>4 pkt w >1 UF, bardzo rzadko 5 pkt w piramidowym UF). Pozostaje na wózku min. 12 h/dobę. |
| 7.5 | Niezdolność do wykonania więcej niż ki ku kroków, poruszanie się ograniczone do użycia wózka inwalidzkiego, zdolność do samodzielnego prowadzenia wózka (ale nie przez cały dzień), możliwa konieczność pomocy przy siadaniu i schodzeniu z wózka. Chory może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie. (>4 pkt w >1 UF). |
| 8.0 | Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub poruszania się na wózku z pomocą innej osoby, możliwe pozostawanie poza łóżkiem przez większość dnia, możliwość wykonywania wielu czynności potrzebnych do samodzielnego dbania o siebie. Chory sprawnie posługuje się kończynami górnymi (> 4 pkt w >1 UF). |
| 8.5 | Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia. Możliwość częściowego posługiwania się kończynami górnymi, zachowanie niektórych funkcji samoopieki (> 4 pkt w >1 UF). |
| 9.0 | Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Zachowana umiejętność komunikowania się i jedzenia (> 4 pkt w >1 UF). |
| 9.5 | Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Brak umiejętności skutecznego komunikowania się i jedzenia/połykania (> 4 pkt w prawie wszystkich FU). |
| 10.0 | Zgon spowodowany MS |