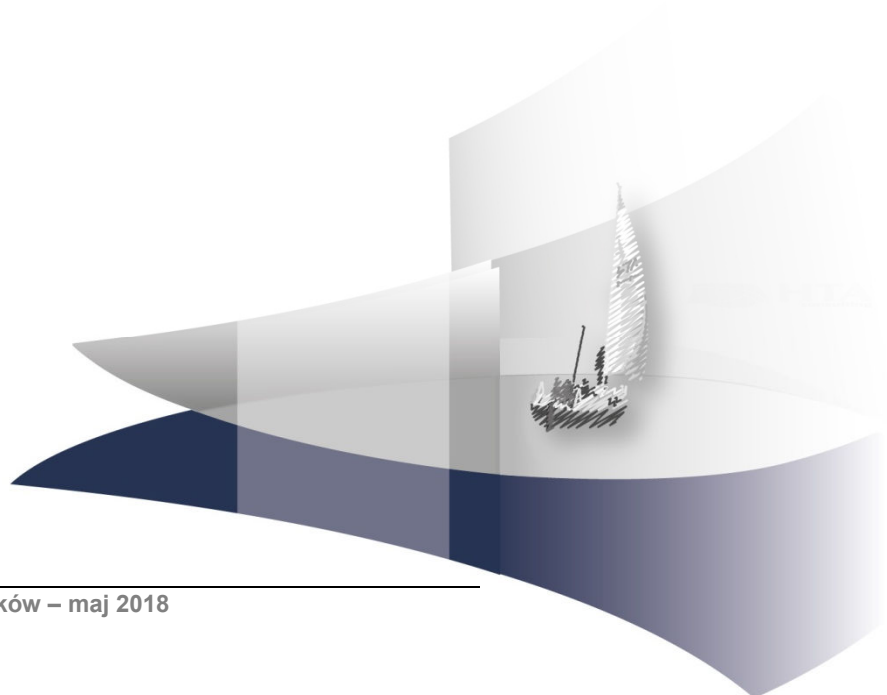


ANALIZA KLINICZNA

OCREVUS® W LECZENIU DOROSŁYCH Z PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	10
1.1. Cel analizy klinicznej	10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	10
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	11
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	11
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	11
2.2.1. Przeszukanie dla efektywności klinicznej.....	11
2.2.2. Przeszukanie dla efektywności praktycznej oraz przeglądów systematycznych.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	14
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	14
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	14
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	15
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	15
2.5. Ekstrakcja danych	16
2.6. Analiza statystyczna.....	16
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	18
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	18
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	20
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	23
4.1. Wyniki dotyczące skuteczności.....	23
4.1.1. Progresja niesprawności	23
4.1.2. Przebieg choroby	29
4.1.3. Zmiany w obrazie MRI	30
4.1.4. Jakość życia.....	32
4.2. Zaprzestanie leczenia	33
4.3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa.....	33
5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	36
5.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa terapii OKR opublikowane przez agencje rządowe	36
5.2. Wyniki badań klinicznych OKR	36
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	38

7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	39
8. WNIOSKI KOŃCOWE	40
9. OGRANICZENIA.....	41
10. Dyskusja	42
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	46
12. BIBLIOGRAFIA	47
13. SPIS TABEL	49
14. SPIS RYSUNKÓW	51
ANEKS A.....	52
A.1. Strategia wyszukiwania badań.....	52
ANEKS B.....	56
B.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	56
B.2. Dodatkowe wyniki do analizy klinicznej	59
Wyniki fazy przedłużonej dla utrwalonej progresji niesprawności.....	59
AE z podziałem na zdarzenia raportowane dla punktu odcięcia 20 stycznia 2016 (tj. dla obserwacji 6 mies. dłuższej niż ta, zaprezentowana w analizie głównej).....	59
SAE z podziałem na zdarzenia w badaniu ORATORIO	60
ANEKS C.....	65
C.1. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	65
C.2. Badania kliniczne w toku.....	67
ANEKS D.....	68
D.1. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	68
D.2. Formularze do oceny wiarygodności badań	68
D.3. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy.....	72
D.4. Skala EDSS	74
D.5. Skala MFIS.....	75

INDEKS SKRÓTÓW

9HPT	Test 9 kołków i 9 otworów (<i>9-Hole Peg Test</i>)
AAN	Amerykańska Akademia Neurologiczna (<i>American Academy of Neurology</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza dostępna terapia objawowa (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
cCDP	Utrwalona progresja niesprawności oceniana w sposób złożony (<i>composite Confirmed Disability Progression</i>)
CDP	Utrwalona progresja niesprawności (<i>Confirmed Disability Progression</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
EAN	Europejska Akademia Neurologii (<i>European Academy of Neurology</i>)
EBV	Wirus Epsteina-Barra (<i>Epstein-Barr Virus</i>)
ECTRIMS	Europejski Komitet Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym (<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>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FSS	Ocena Systemów Funkcjonalnych (<i>Functional Systems Scores</i>)
Gd	Gadolin
Gd+	Obecność zmian gadolino-zależnych w obrazie MRI
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MENACTRIMS	Komitet ds. leczenia i badań nad MS w krajach Bliskiego Wschodu i Północnej Afryki (<i>Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>)
MFIS	Kwestionariusz Dotyczący Wpływu Przemęczenia (<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>modified Intention To Treat analysis</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
MSIF	Międzynarodowa Federacja Stwardnienia Rozsianego (<i>Multiple Sclerosis International Federation</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NEP	Brak progresji niesprawności (<i>No Evidence of Progression</i>)
NEPAD	Brak progresji niesprawności lub aktywności choroby (<i>No Evidence of Progression or Active Disease</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
PML	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalitis</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)

RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
ReR	Iloraz częstości
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>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>Short Form-36</i>)
T25FW	Test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (<i>Timed 25-Foot Walk</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii OKR u dorosłych pacjentów z PPMS, z poziomem niesprawności ocenionym na 3 do 6,5 pkt. w skali EDSS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej tj. ≥ 1 ognisko wzmacniające się po gadolinie lub ≥ 1 nowe lub powiększające ognisko T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania.

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych porównujących OKR względem najlepszej terapii objawowej (BSC) u chorych z PPMS.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 265 niepowtarzających się publikacji, z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 22 publikacje. Kryteria włączenia do analizy spełniało 1 badanie (ORATORIO), którego wyniki przedstawiono w 7 publikacjach.

Badanie ORATORIO to randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna III fazy, zaprojektowana w celu wykazania skuteczności OKR w opóźnianiu progresji niesprawności. Do badania włączano pacjentów z PPMS zdiagnozowanym w oparciu o kryteria McDonald'a, w wieku 18-55 lat czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat i wyjściowym wynikiem w skali EDSS 3,0 do 6,5 pkt. Populacja badania była zbieżna z populacją docelową. Mediana okresu interwencji wynosiła 2,9 lat w grupie OKR oraz 2,8 lat w grupie PLC. Wiarygodność metodologiczną pracy oszacowano na wysoką: 5 pkt. na 5 możliwych w skali Jadad, przy niskim ryzyku błędu systematycznego ocenianym zgodnie z Cochrane Handbook. Pierwszorzędownym punktem końcowym była utrwalona progresja niesprawności oceniana za pomocą skali EDSS.

■ Wyniki analizy skuteczności w populacji ogólnej

Progresja niepełnosprawności

Stosowanie OKR przyczyniało się do istotnie statystycznego zmniejszenia odsetka pacjentów z utrwaloną progresją niesprawności trwającą ≥ 12 tyg. (HR = 0,76 [0,59; 0,98], p = 0,03), jak również ≥ 24 tyg. (HR = 0,75 [0,58; 0,98]; p = 0,04). Zastosowanie OKR w porównaniu z PLC wiązało się także z istotną statystycznie:

- 35% redukcją ryzyka istotnego obniżenia się sprawności kończyn dolnych mierzonego za pomocą testu odsetka testu szybkości marszu na dystansie 25 stóp,
- 45% redukcji ryzyka istotnego pogorszenia się funkcji kończyn górnych mierzonych za pomocą testu 9 kołków i 9 otworów.

Przebieg choroby

Znamienną przewagę OKR nad PLC wykazano także odnośnie do złożonych punktów końcowych obejmujących niepogłębianie się niesprawności oraz utrzymywanie się braku aktywności lub progresji choroby. Stosowanie OKR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększało szansę pozostawania bez progresji niesprawności ocenianej przy zastosowaniu wskaźnika NEP (OR = 1,82 [1,29; 2,55], NNT = 8 [5; 17]) oraz odnośnie do szansy braku aktywności lub progresji choroby ocenianej przy użyciu wskaźnika NEPAD (OR = 4,11 [2,54; 6,65]; NNT = 5 [4; 7]).

Zmiany w obrazie MRI

Znamienną statystycznie przewagę OKR nad BSC: wykazano w odniesieniu do wszystkich raportowanych punktów końcowych, tj.:

- zmiany w objętości zmian w sekwencji T2: MD = 0,90% [0,88; 0,92], $p < 0,001$
- liczby nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2: MD = -91,9% [-88,9; 94,2], $p < 0,001$
- zmiany w objętości mózgu: MD = 17,5% [3,2; 29,3]; $p = 0,02$.

Jakość życia

Jakość życia pacjentów mierzona była za pomocą kwestionariusza SF-36. Ocena funkcji fizycznych nie różniła się w sposób istotny statystycznie u pacjentów stosujących OKR oraz BSC ($p = 0,6$), wykazano natomiast znamienne statystycznie przewagę OKR nad BSC w odniesieniu do funkcji psychicznych ($p = 0,0006$). Chorzy z grupy OKR uzyskali ponadto istotnie statystycznie lepsze wyniki w ocenie zmęczenia, badanego z pomocą kwestionariusza MFIS (Kwestionariusz Dotyczący Wpływu Przemęczenia). Przewagę OKR potwierdzono dla każdej z trzech domen ocenianych w MFIS, tj. fizycznej ($p = 0,0149$), poznawczej ($p = 0,0380$), psychosocjalnej ($p = 0,0411$).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Odsetek pacjentów z AE ogółem był znamienne statystycznie wyższy w ramieniu OKR (OR = 2,15 [1,19; 3,87]; NNH = 19 [10; 119]), przy zbliżonej częstości zdarzeń w obydwu grupach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Stosowanie OKR było związane z istotnie statystycznym wzrostem ryzyka AE związanych z infuzją (OR = 1,94 [1,38; 2,73]; NNH = 6 [4; 13]), najczęściej o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, AE prowadzących do modyfikacji częstości infuzji oraz infekcji górnych dróg oddechowych. W porównaniu do chorych nie otrzymujących aktywnego leczenia, w grupie OKR znamienne statystycznie zmniejszyły się odsetki chorych raportujących zmęczenie (OR = 0,57 [0,35; 0,95]; NNT = 21 [11; 819]) oraz depresję OR = 0,53 [0,3; 0,93]; NNT = 23 [12; 604]).

Wnioski końcowe

Stosowanie OKR u chorych z PPMS przyczyniało się do istotnego statystycznie spowolnienia utrwalonej progresji niesprawności zarówno w odniesieniu do sprawności górnych jak i dolnych kończyn (42,7 % pacjentów nie wykazywało żadnych objawów choroby) oraz spowalniania atrofii mózgu, wywierając korzystny wpływ na samocenę stanu psychicznego oraz odczuwane zmęczenie. OKR jest pierwszym lekiem, który daje szansę na spowolnienie progresji niesprawności pacjentów dotkniętych pierwotnie postępującą postacią choroby, którzy dotychczas skazani byli wyłącznie na postępowanie objawowe.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) u dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt. w skali EDSS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2).

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. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej - schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z wczesną, pierwotnie postępującą postacią MS z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat a także z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania)
Oceniana interwencja	Okrelizumab w dawce 600 mg podawane co 24 tyg.
Komparatory	BSC (<i>Best Supportive Care</i>) najlepsza dostępna terapia objawowa, która w badaniach klinicznych odpowiada grupie otrzymującej placebo
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> • Progresja niesprawności • Przebieg choroby (NEP, NEPAD) • Zmiany w obrazie MRI • Jakość życia (SF-36, MFIS) • Zaprzeszanie leczenia
	Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane ogółem • Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem • Zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem podziału na rodzaj AE

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,
- 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 BSC, a w przypadku ich braku porównujących OKR z innym komparatorem.
2. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono także przeszukanie ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych oraz badań dla efektywności rzeczywistej OKR w PPMS.

2.2.1. Przeszukanie dla efektywności klinicznej

2.2.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z poziomem niesprawności ocenionym na 3 do 6,5 pkt. w skali EDSS., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania).

Interwencja

Okrelizumab w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym: 600 mg w infuzji dożylniej podawane co 24 tygodnie.

Komparatory

- BSC (najlepsza terapia podtrzymująca), rozumiana jako leczenie wyłącznie objawowe i brak leczenia modyfikującego przebieg choroby.

Punkty końcowe

- **Progresja niesprawności** oceniana jako:
 - Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni (CDP12)
 - Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 24 tygodnie (CDP24)
 - Obniżenie sprawności kończyn dolnych oceniane za pomocą T25FW (test szybkości marszu na dystansie 25 stóp)
 - Obniżenie sprawności kończyn górnych oceniane za pomocą 9HPT (test 9 kołków i 9 otworów)
 - Złożona progresja niesprawności (cCDP)
 - Brak progresji niesprawności (NEP)
 - Brak progresji niesprawności lub choroby aktywnej (NEPAD)
- **Zmiany w obrazie MRI** w odniesieniu do:
 - Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2
 - Zmiana objętości zmian w obrazie T2
 - Procentowa zmiana objętości mózgu
- **Jakość życia** oceniona za pomocą skali SF-36
- **Zmęczenie** oceniane za pomocą skali MFIS (Kwestionariusz Dotyczący Wpływu Przemęczenia)
- **Zaprzestanie leczenia:**
 - Ogółem
 - Z powodu braku skuteczności
- **Bezpieczeństwo**
 - AE ogółem,
 - SAE ogółem,
 - Poszczególne rodzaje AE.

Metodyka badań klinicznych

Randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem

Pozostałe kryteria włączenia

- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim

- Badania przeprowadzone u ludzi
- Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnych tekstów

2.2.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych,
- opracowania wtórne.

2.2.2. Przeszukanie dla efektywności praktycznej oraz przeglądów systematycznych

2.2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z poziomem niesprawności ocenionym na 3 do 6,5 pkt. w skali EDSS., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania).

Interwencja

Okrelizumab w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym: 600 mg w infuzji dożylniej podawane co 24 tygodnie.

Komparatory

- Brak ograniczeń.

Punkty końcowe

- Skuteczność terapii
- Jakość życia
- Bezpieczeństwo

Metodyka badań klinicznych

- Dane dotyczące efektywności rzeczywistej: badania obserwacyjne / rejestry pacjentów
- Przeglądy systematyczne

Pozostałe kryteria włączenia

- Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnych tekstów

2.2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych.

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 interwencji, komparatorów oraz populacji. 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 (█). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (█). 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 (EAN, EMSP, ECTRIMS, EFNS, NMSS, AAN),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA)
- stronę producenta (Roche).

Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 24 października 2017 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (A.1). W przeszukaniu aktualizacyjnym przeprowadzonym 24.05.2018 roku nie odnaleziono żadnych nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch 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. Weryfikacja doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (etap II) była dokonywana przez dwóch analityków (■■■■■). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■■■■).

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook, wersja 5.1.0 2011) 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. [3]

Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie D.2.

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 (wiek, czas od wystąpienia pierwszych objawów MS, początkowy wynik w skali EDSS, obecność zmian Gd+, objętość mózgu),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków [REDACTED] wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (D.1). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka [REDACTED]

2.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównania OKR z BSC w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR, HR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wartości HR raportowane były tylko wtedy, gdy były dostępne w publikacjach źródłowych, wartości pozostałych parametrów pochodzą z obliczeń własnych. W przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*), a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). Dane ciągle prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), a w przypadku ich braku wykorzystywano dane dla wartości końcowych. Z kolei w przypadku raportowania samych średnich bez miar rozrzutu wartość parametrów WMD obliczano na podstawie raportowanej przez autorów wartości p, o ile do jej oszacowania wykorzystano test parametryczny oparty na teście t-Studenta (np. ANOVA). Wyniki analizy porównawczej dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD). W pierwszej kolejności korzystano

z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności (np. mITT, PP). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania.

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),

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

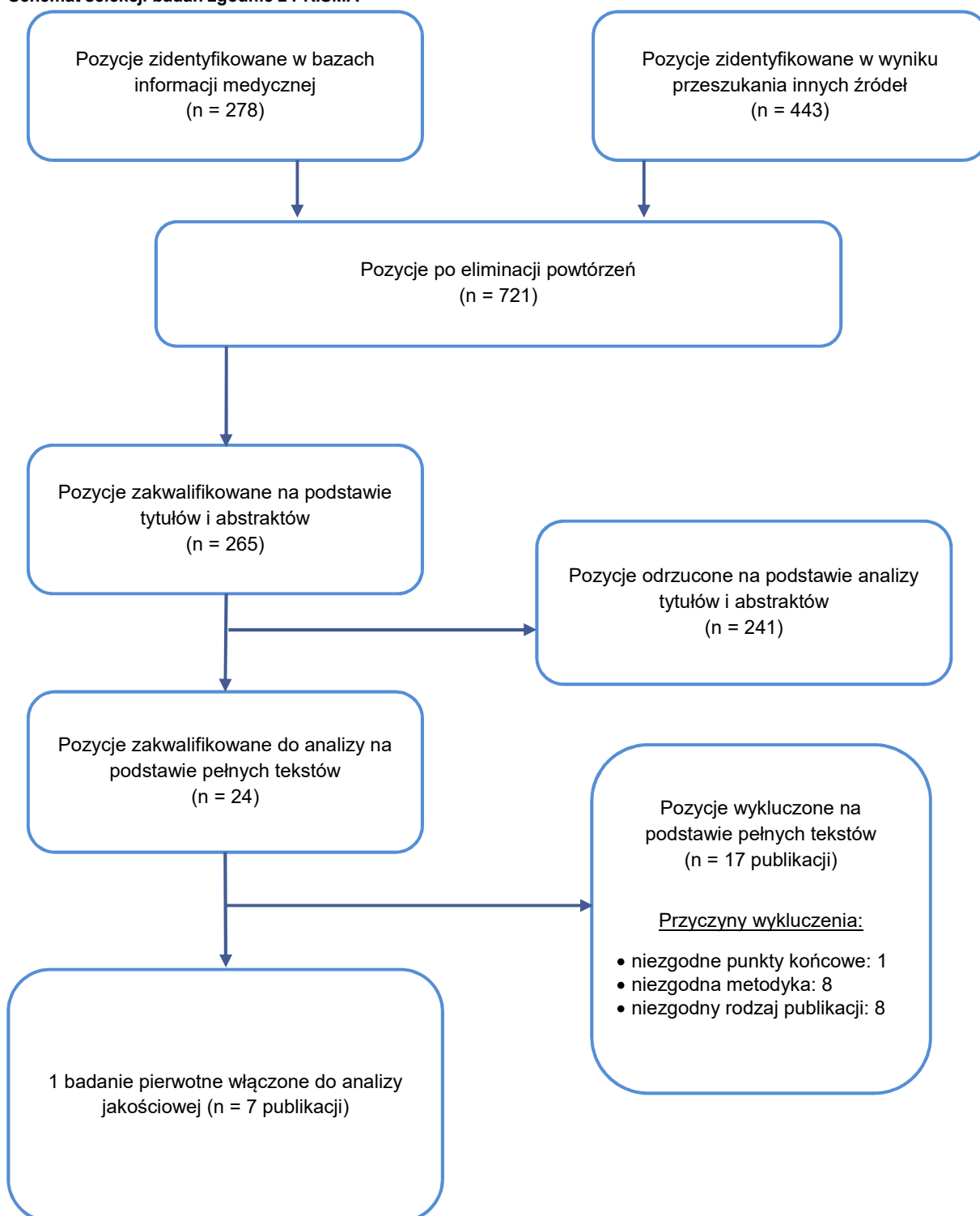
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie **278** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty, z czego po usunięciu powtarzających się rekordów pozostało **265** publikacji. W wyniku przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji HTA nie odnaleziono dodatkowych prac. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **24** publikacje. Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR względem BSC w populacji pacjentów z PPMS (ORATORIO). Oprócz publikacji głównej [4], uwzględniono również doniesienia konferencyjne opisane w 4 publikacjach [5–8], raport do badania otrzymany od Zamawiającego [9] oraz dane dostępne na stronie internetowej clinicalTrialsResults.gov. [10]

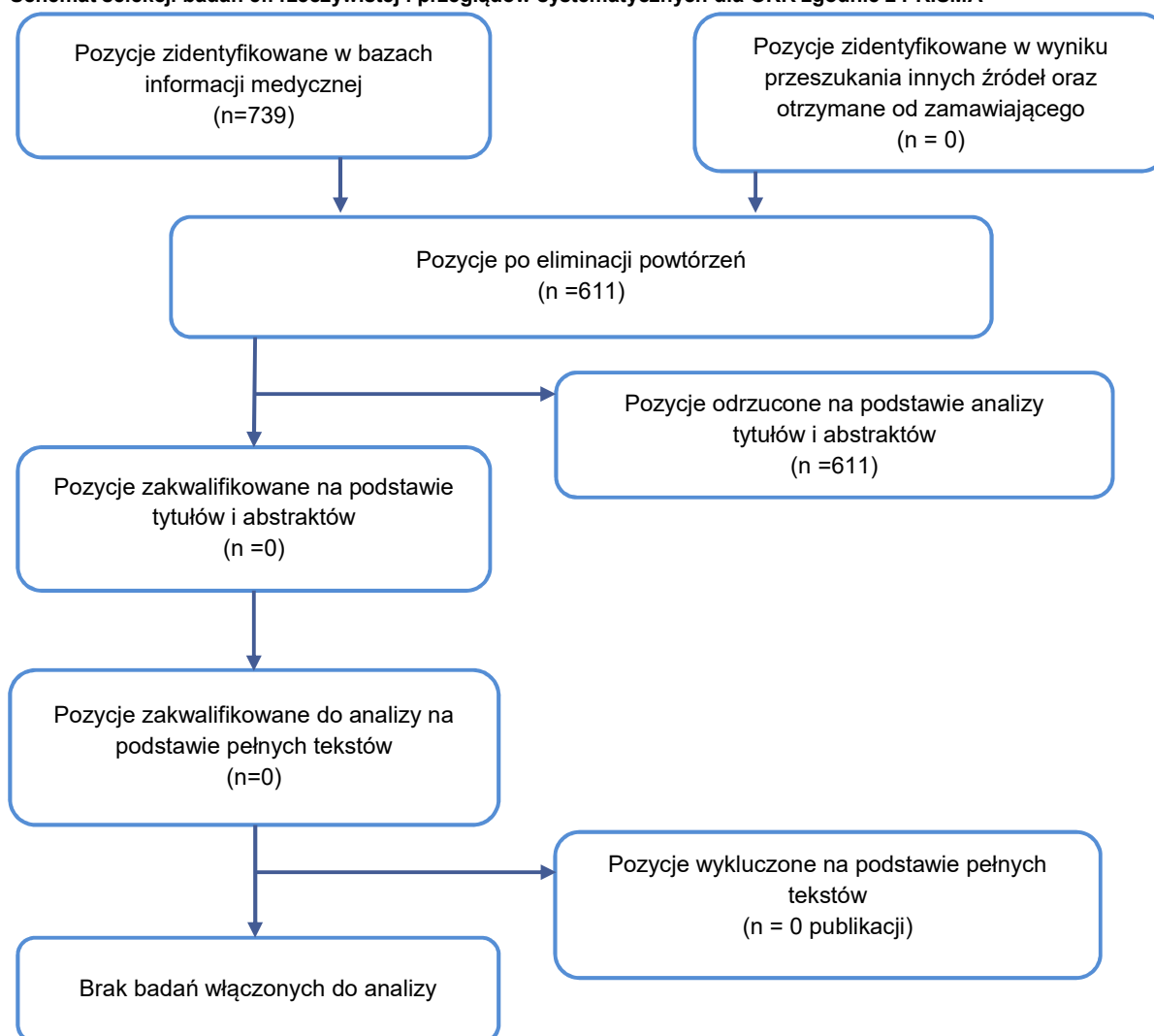
Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA [11] (Rysunek 1).

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nastawionego na identyfikację przeglądów systematycznych i badań efektywności rzeczywistej OKR uzyskano łącznie 739 pozycji bibliograficznych, w tym powtarzające się publikacje. Żadna z publikacji nie spełniła kryteriów włączenia do analizy (Rysunek 2).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



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



3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie ORATORIO zaprojektowano jako wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy. Randomizację ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia (USA/reszta świata) oraz wiek pacjentów (≤ 45 lat vs > 45 lat) przeprowadzono za pomocą metody komputerowej (IVRS), zapewniając tym samym prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Zaślepienie odnośnie do rodzaju otrzymywanej interwencji zastosowano w stosunku do pacjentów oraz personelu. W publikacji przedstawiono odsetki pacjentów, którzy przedterminowo przegrali badanie wraz informacją odnośnie powodu przerwania badania.

Wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT). Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z potwierdzoną 12-tygodniową progresją niesprawności ocenianą w skali EDSS.

Badania zaprojektowano w celu wykazania przewagi OKR nad BSC. Po wykazaniu tej przewagi w sposób hierarchiczny testowano kolejne, drugorzędowe punkty końcowe, którymi były:

- CDP24,
- zmiana wyniku testu T25FW,
- zmiana objętości zmian T2-zależnych w badaniu MRI mózgu,
- zmiana objętości mózgu,
- zmiana jakości życia, ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36.

Populację badania stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym PPMS, w oparciu o kryteria McDonalda z 2005 roku, w przedziale wiekowym od 18 do 55 lat oraz uzyskanym wynikiem w skali EDSS 3,0–6,5 punktów oraz czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat. Dodatkowymi kryteriami włączenia były: podwyższony Indeks IgG lub obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wykluczano chorych z innymi niż PPMS postaciami MS, a także chorych, którzy w czasie skriningu stosowali terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT, *Disease Modifying Therapy*).

Zakwalifikowani do udziału w badaniu pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej OKR w dawce 600 mg podawany co 24 tygodnie w infuzji dożyłnej (w dwóch dawkach po 300 mg podawanych w odstępie dwutygodniowym) lub do grupy stosującej odpowiednie placebo. Okres interwencji w obu ramionach zaplanowano na co najmniej 120 tyg¹, po którym obserwowano pacjentów przez minimum 48 tygodni w celu monitorowania bezpieczeństwa. Mediana okresu interwencji wynosiła 2,9 lat w grupie OKR oraz 2,8 lat w ramieniu kontrolnym. Pacjenci po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania mieli możliwość kontynuowania terapii w fazie rozszerzonej, podczas której nie stosowano zaślepienia.

Randomizacji poddano 732 pacjentów, w tym 488 osób do grupy OKR oraz 244 chorych do grupy BSC. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z obydwu ramion była porównywalna. Średni wiek chorych, wynosił 44,7 oraz 44,4 lat odpowiednio w grupie OKR i BSC. Średni czas od pojawienia się objawów oszacowano na 6,7 lat w ramieniu OKR oraz 6,1 lat w grupie BSC, natomiast średni czas od diagnozy wynosił 2,9 lat w grupie OKR oraz 2,8 lat w ramieniu BSC. Średni wyjściowy wynik w skali EDSS był w obydwu grupach taki sam i wynosił 4,7 pkt. Obecność zmian gadolino-zależnych, wskazujących aktywne MS stwierdzono u 27,5% oraz 24,7% chorych w grupach OKR i BSC, odpowiednio (Tabela 2).

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w (Aneksie B.1), natomiast ryzyko błędu systematycznego oszacowano za pomocą narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

¹ Badanie zaprojektowano jako *event-driven study*, tj. bez z góry określonego czasu obserwacji. Kontrolowaną, podwójnie zaślepioną fazę badania kontynuowano do czasu, gdy zaobserwowana zostanie z góry określona (tj. 253) liczba zdarzeń zdefiniowanych jako pierwszorzędowy punkt końcowy.

Tabela 2.
Charakterystyka populacji w badaniu ORATORIO

Grupa	N	Liczba dawek	Wyjściowy wynik EDSS (pkt)	Czas od wystąpienia 1. objawów [lata]	Czas od diagnozy [lata]	Obecność zmian gadolino-zależnych (%)
OKR	488	6,1 (2,2)	4,7 (7,9)	6,7 (4,0)	2,9	27,5
BSC	244	6,6 (2,1)	4,7 (7,9)	6,1 (3,6)	2,8	24,7

W tabeli przedstawiono wartości średnie ± (SD).

Tabela 3.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu ORATORIO na podstawie Cochrane Handbook

Kategoria		Opis	Ryzyko błędu
Proces randomizacji		Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na lokalizację ośrodka i wiek pacjentów	Niskie
Ukrycie kodu alokacji		Prawidłowe, IVRS	Niskie
Sk.	Zaślepienie pacjentów i personelu	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Obecne zaślepienie oceny wyników	Niskie
Bezp.	Zaślepienie pacjentów i personelu	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Obecne zaślepienie oceny wyników	Niskie
Kompletność danych		Analiza ITT, utrata z badania (OKR: 23%, BSC:34%) opis prawidłowy	Niejasne
Selektywne raportowanie wyników		Wszystkie założone punkty końcowe, zarówno pierwszorzędowe, jak i drugorzędowe są raportowane	Niskie
Inne		Nie stwierdzono	Niskie

Populacja badania, tak jak populacja z wniosku refundacyjnego, obejmuje chorych z PPMS z czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 punktów wg EDSS z cechami radiologicznymi charakterystycznymi dla aktywności zapalnej. Zgodnie z propozycją programu lekowego, kandydatami do terapii okrelizumabem są chorzy, u których potwierdzono aktywność zapalną, tymczasem do badania ORATORIO rekrutowano chorych niezależnie od obecności cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. Niemniej jednak 26,5% chorych miało wyjściowo zmiany Gd+, a co więcej średnia ilość zmian w obrazie T2 wynosiła 48,5/pacjenta (odsetka pacjentów z nowymi lub powiększającymi się zmianami w sekwencji T2 nie podano). Należy jednak zauważyć, że zgodnie z informacjami dla badania ORATORIO zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Ocrevus opublikowanej na stronie EMA, „MRI głowy wykazywało cechy charakterystyczne dla aktywności zapalnej poprzez zmiany w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie lub zmiany T2”. [12]

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Wyniki dotyczące skuteczności

4.1.1. Progresja niesprawności

Analiza zgodna z intencją leczenia

Pierwszorzędownym punktem końcowym była potwierdzona progresja niesprawności utrzymująca się przez minimum 12 tygodni (CDP12), zdefiniowana jako wzrost wyniku EDSS o ≥ 1 pkt. z wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa wynosiła $\leq 5,5$ pkt. lub wzrost wyniku o 0,5 pkt., jeśli wartość wyjściowa wynosiła $> 5,5$ pkt. **Stosowanie OKR w porównaniu z BSC w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia CDP12 (HR = 0,76 [0,59; 0,98]; p = 0,003).** Przewagę OKR nad BSC wykazano również w odniesieniu do ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności utrzymującej się przez minimum 24 tygodnie (HR = 0,75 [0,58; 0,98]; p = 0,04). Z uwagi na fakt, że u 5% chorych w ramieniu OKR oraz u 11% w ramieniu BSC wystąpiły rzuty choroby², przeprowadzono analizę wrażliwości, polegającą na wykluczeniu pacjentów doświadczających rzutów zarówno dla CDP12, jak również CDP24. W obydwu przypadkach w analizie wrażliwości potwierdzono przewagę OKR nad BSC (Tabela 4).

W grupie OKR w porównaniu z ramieniem BSC znamienne niższy był odsetek pacjentów z 20-procentowym pogorszeniem wyniku uzyskanego w teście szybkości marszu na dystansie 25 stóp (T25FW). **Zastosowanie OKR było związane z 45% redukcją ryzyka istotnego pogorszenia się funkcji kończyn górnych mierzonych za pomocą testu 9 kołków i 9 otworów (9HPT).** Utrzymanie sprawności kończyn górnych jest istotne zwłaszcza dla pacjentów z zaawansowanym stopniem niesprawności. W przypadku obu testów różnica pomiędzy grupami była znamieną statystycznie zarówno dla progresji utrzymującej się przez co najmniej 12 tygodni, jak i przez co najmniej 24 tygodnie.

Ocenie podlegał także złożony punkt końcowy dotyczący progresji choroby, zdefiniowany jako stwierdzenie CDP12 (lub odpowiednio CDP24) lub 20-procentowego pogorszenia wyniku T25FW stóp lub 20-procentowego pogorszenia wyniku 9HPT. Tutaj również różnica była istotna statystycznie na korzyść OKR zarówno dla progresji trwającej ≥ 12 , jak i ≥ 24 tygodnie (Tabela 4).

² Pojawienie się nowych lub pogorszenie obecnych wcześniej objawów neurologicznych wynikających z SM (≥ 1), trwające ≥ 24 godz., następujące bezpośrednio po względnie stabilnym, trwającym ≥ 30 dni okresie remisji. Pojawienie się tych objawów powinno skutkować obniżeniem wyniku w EDSS o $\geq 0,5$ pkt lub ≥ 2 pkt w odpowiedniej skali FSS, lub ≥ 1 pkt. na ≥ 2 odpowiednich FSS.

Tabela 4.
Progresja niesprawności w badaniu ORATORIO – punkty końcowe dychotomiczne

Punkt końcowy	n/N (%)		HR [CI95%]*	OR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p*
	OKR	BSC				
Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 12 tyg.						
CDP12	160/487 (33)	96/244 (39)	0,76 [0,59; 0,98]	0,75 [0,55; 1,04]	-0,06 [-0,14; 0,01]	0,03
CDP12^a	bd/256	bd/204	0,74 [0,56; 0,98]	bd	bd	0,03
20% ↓ T25FW	238/488 (49)	145/244 (59)	0,75 [0,61; 0,92]	0,65 [0,48; 0,89]	NNT = 10 [6; 33]	0,005
20% ↓ 9HPT	83/488 (17)	66/244 (27)	0,56 [0,41; 0,78]	0,55 [0,38; 0,80]	NNT = 10 [7; 29]	<0,001
Złożony PK	287/488 (59)	171/244 (70)	0,74 [0,61; 0,89]	0,61 [0,44; 0,85]	NNT = 9 [6; 25]	0,001
Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg.						
CDP24	144/487 (30)	87/244 (36)	0,75 [0,58; 0,98]	0,76 [0,55; 1,05]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,04
CDP12^a	bd/256	bd/204	0,71 [0,53; 0,95]	bd	bd	0,02
20% ↓ T25FW	202/488 (41)	127/244 (52)	0,73 [0,59; 0,91]	0,65 [0,48; 0,89]	NNT = 10 [6; 34]	0,006
20% ↓ 9HPT	69/488 (14)	57/244 (23)	0,55 [0,38; 0,77]	0,54 [0,37; 0,80]	NNT = 11 [7; 33]	<0,001
Złożony PK	251/488 (51)	155/244 (64)	0,71 [0,58; 0,87]	0,61 [0,44; 0,83]	NNT = 9 [6; 22]	<0,001

* Dane raportowane w publikacji. a) wyniki analizy wrażliwości po wykluczeniu pacjentów, u których obserwowano wystąpienie rzutów choroby.

W badaniu oceniono również średnią zmianę wyniku w teście T25FW w 120. tygodniu terapii względem wartości wyjściowych. Średnia zmiana wyniku uzyskana przez pacjentów w grupie OKR była 29% niższa niż w ramieniu BSC, a różnica pomiędzy grupami była znamieną statystycznie (Tabela 5).

Tabela 5.
Średnia zmiana wyniku w teście szybkości marszu na dystansie 25 stóp [%] pomiędzy baseline a tygodniem 120.

Punkt końcowy	OKR	BSC	Różnica [CI95%]	p*
	Estymator [CI95%]	Estymator [CI95%]		
Średnia zmiana T25FW [%]	38,9	55,1	29,3 [-1,6; 51,5] ^{a*}	0,04

* Dane raportowane w publikacji. a) procentowa redukcja względem BSC.

Analiza w podgrupach

Przeprowadzono ponadto analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność zmian gadolino-zależnych w momencie rozpoczęcia badania. Analizę przeprowadzono dla sześciu punktów końcowych, tj.:

- CDP12,
- CDP24,
- cCDP12,
- odsetka pacjentów z 20% pogorszeniem wyniku w teście T25FW,
- odsetka pacjentów z 20% pogorszeniem wyniku w teście 9HPT,
- średniej zmiany wyniku testu T25FW.

Znamienne statystycznie różnice na korzyść OKR wykazano dla odsetka pacjentów z co najmniej 20-procentowym pogorszeniem wyniku 9HPT (zarówno w podgrupie chorych ze zmianami Gd+, jak i w przypadku podgrupy Gd-) oraz dla złożonej progresji niesprawności (w podgrupie Gd-), w pozostałych przypadkach różnice nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej, co jednak należy tłumaczyć niewystarczającą mocą badania do wykazania różnic w subpopulacjach. Potwierdzają to wyniki tekstu interakcji, które wskazują, że dla żadnego z analizowanych punktów końcowych różnice pomiędzy podgrupami Gd+ i Gd- w wielkości efektu zdrowotnego nie różniły się istotnie statystycznie (p dla interakcji >0,05). Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskane dla populacji ogólnej badania ORATORIO odpowiadają efektom dla podgrupy pacjentów, u których stwierdzono obecność zmian gadolino-zależnych (Tabela 6, Tabela 7).

Tabela 6.
Progresja niesprawności w badaniu ORATORIO – analiza w podgrupach w zależności od występowania zmian gadolino-zależnych w *baseline* – punkty końcowe dychotomiczne

Punkt końcowy	Gd	n/N (%)		HR [CI95%]*	OR [CI95%]	RD/NNT [CI95%]	p*	P dla interakcji
		OKR	BSC					
CDP12	+	43/133 (32)	27/60 (45)	0,65 [0,40; 1,06]	0,58 [0,31; 1,09]	-0,13 [-0,28; 0,02]	0,0826	0,380
	-	115/350 (33)	68/183 (37)	0,84 [0,62; 1,13]	0,83 [0,57; 1,20]	-0,04 [-0,13; 0,04]	0,2441	
CDP24	+	39/133 (29)	23/60 (38)	0,67 [0,40; 1,14]	0,67 [0,35; 1,27]	-0,09 [-0,24; 0,06]	0,1417	0,544
	-	103/350 (29)	63/183 (34)	0,81 [0,59; 1,10]	0,79 [0,54; 1,16]	-0,05 [-0,13; 0,03]	0,1783	
cCDP12	+	78/133 (59)	43/60 (72)	0,77 [0,52; 1,13]	0,56 [0,29; 1,08]	-0,13 [-0,27; 0,01]	bd	0,908
	-	206/351 (59)	127/183 (69)	0,75 [0,60; 0,94]	0,63 [0,43; 0,92]	NNT = 10 [6; 44]	bd	
20% ↓ T25FW	+	65/133 (49)	38/60 (63)	0,67 [0,45; 1,02]	0,55 [0,30; 1,03]	-0,14 [-0,29; 0,004]	bd	0,542
	-	170/350 (49)	106/183 (58)	0,78 [0,61; 1,00]	0,69 [0,48; 0,98]	NNT = 11 [6; 206]	bd	
20% ↓ 9HPT	+	24/133 (18)	22/60 (37)	0,42 [0,23; 0,76]	0,38 [0,19; 0,76]	NNT = 6 [4; 21]	bd	0,247
	-	58/350 (17)	43/183 (23)	0,64 [0,43; 0,95]	0,65 [0,42; 1,01]	-0,07 [-0,14; 0,003]	bd	

* dane raportowane w publikacji

Tabela 7.
Progresja niesprawności w badaniu ORATORIO – analiza w podgrupach w zależności od występowania zmian gadolino-zależnych w *baseline* – punkty końcowe ciągłe

Punkt końcowy	Gd	OKR		BSC		Różnica [CI95%]	Interakcja
		N	Estymator [CI95%]	N	Estymator [CI95%]		
Zmiana T25FW pomiędzy <i>baseline</i> a 120. tyg. [%]	+	128	42,1	57	65,3	35,566 [-27,957; 69,750]	0,597
	-	341	38,3	181	50,0	23,489 [-23,084; 52,490]	

Wszystkie różnice wyrażono w [%]; a – średnia geometryczna;

Analiza w podgrupach – pozostałe subpopulacje pacjentów

Analizę w podgrupach wydzielonych ze względu na charakterystykę początkową pacjentów (wiek, płeć, wyjściowy wynik w skali EDSS, BMI, masa ciała, lokalizacja ośrodka, uprzednia terapia DMT z wykluczeniem kortykosteroidów i czas od diagnozy, a także) przeprowadzono dla dwóch punktów końcowych:

- CDP12,
- CDP24.

We wszystkich podgrupach odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją choroby był numerycznie niższy w grupie OKR niż w ramieniu BSC, przy czym znamienne statystycznie różnice (dla obydwu punktów końcowych) wykazano wyłącznie dla chorych w wieku <45 lat, płci męskiej, BMI < 25 kg/m², co jednak należy tłumaczyć tym że badanie nie było nastawione na wykazanie różnic pomiędzy OKR a BSC w poszczególnych subpopulacjach. W żadnym przypadku nie zaobserwowano interakcji pomiędzy podgrupami (p dla interakcji >0,05) co oznacza, że efekty terapeutyczne uzyskane w całej populacji badania ORATORIO odpowiadają efektom także dla analizowanych subpopulacji chorych (██████████, Tabela 9).

Progresję niesprawności oceniano także w podgrupie pacjentów w wieku do 50 lat, ze stwierdzoną aktywnością zapalną w *screening i baseline*, tj. obecnością zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1 lub z nowymi zmianami T2 . Stosowanie OKR w porównaniu z BSC w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji niesprawności (CDP12 oraz CDP24; Tabela 10). Korzyść ze stosowania OKR w porównaniu z BSC jest także obserwowana w populacji zbliżonej do powyżej przedstawionej tj. w populacji do 50 lat z obecnością zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1 stwierdzoną w *baseline* (Tabela 10)

██████████		██████████		██████████		██████████		██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Korzystny wpływ OKR na opóźnienia wystąpienia progresji niesprawności był utrzymany również podczas przedłużonej fazy kontrolowanej. Odsetki chorych z CDP, cCDP oraz 20% pogorszeniem wyniku testu T25FW na koniec fazy ECP były nieznacznie wyższe w porównaniu do wyników uzyskanych na koniec fazy podwójnie zaślepionej. Wyniki przedstawiono w Aneksie B.2 (Tabela 30).

4.1.2. Przebieg choroby

W publikacjach dodatkowych do badania ORATORIO (Montalban 2016b [6], Wolinsky 2017b [7]) raportowano wyniki dla stanu choroby bez progresji (NEP, *no evidence of progression*) ocenianego w 120. tygodniu terapii. NEP zdefiniowano jako brak wystąpienia CDP12, brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku T25FW ($20\% \downarrow$ T25FW) i brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku 9HPT ($20\% \downarrow$ 9HPT). Odsetek pacjentów bez progresji do 120. tygodnia był znamienne statystycznie wyższy w grupie leczonej OKR niż w ramieniu kontrolnym OR = 1,82 [1,29; 2,55], NNT = 8 [5; 17]). Znamienne statystycznie przewagę OKR nad grupą kontrolną wykazano również w odniesieniu do większości punktów końcowych wchodzących w skład NEP (Tabela 11).

Tabela 11.
Stan choroby bez progresji (NEP)

Punkt końcowy	OKR n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [CI 95%]*	OR [CI 95%]	NNT/RD	p*
Złożony PK (NEP)	197/461 (43)	67/230 (29)	1,47 [1,17; 1,84]	1,82 [1,29; 2,55]	NNT = 8 [5; 17]	0,0006
Brak CDP12	316/461 (69)	145/230 (63)	bd	1,28 [0,92; 1,78]	0,06 [-0,02; 0,13]	bd
Brak 20% \downarrow T25FW	235/461 (51)	89/230 (39)	bd	1,65 [1,19; 2,27]	NNT = 9 [5; 23]	bd
Brak 20% \downarrow 9HPT	379/461 (82)	164/230 (71)	bd	1,86 [1,28; 2,70]	NNT = 10 [6; 25]	bd
Brak CDP12-20% \downarrow T25FW^a	206/461 (45)	72/230 (31)	1,43 [1,15; 1,78]	1,77 [1,27; 2,48]	NNT = 8 [5; 18]	0,0007
Brak CDP12-20% \downarrow 9HPT^b	283/461 (61)	123/230 (53)	1,15 [0,99; 1,32]	1,38 [1,004; 1,90]	NNT = 13 [7; 1246]	0,0506
Brak 20% \downarrow T25FW-9HPT^c	223/461 (49)	83/230 (36)	1,34 [1,10; 1,63]	1,66 [1,20; 2,30]	NNT = 9 [5; 22]	0,0024

* dane raportowane w publikacji.

a) brak CDP12 oraz brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku testu T25FW trwającego ≥ 12 tyg.

b) brak CDP12 oraz brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku testu 9HPT trwającego ≥ 12 tyg.

c) brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku testów T25FW oraz 9HPT trwającego ≥ 12 tyg.

W publikacji dodatkowej (Wolinsky 2017a [8]), raportowano również dane odnośnie braku aktywności choroby lub progresji (*NEPAD; ang. no evidence of progression or active disease*) w 120. tygodniu terapii. Parametr ten, oceniany w analizie retrospektywnej (post hoc) zdefiniowano jako brak klinicznych

terapię zgodnie z randomizacją (w celu upewnienia się co do liczby faktycznie zaobserwowanych zdarzeń), a następnie mieli możliwość przejścia do otwartej fazy przedłużonej (OLE; *open label extension*), w ramach której wszyscy otrzymywali OKR. Przedłużona faza kontrolowana zakończyła się gdy ostatni pacjent przeszedł do OLE, tj. 27 kwietnia 2017 r. [13]

dowodów na progresję choroby (tj. brak CDP12⁴ oraz brak $\geq 20\%$ pogorszenia wyniku testów T25FW oraz 9HPT trwającego ≥ 12 tygodni), a także brak klinicznych dowodów na aktywność choroby (brak nowych/powiększających się zmian T2 i brak zmian Gd+ w obrazie T1) oraz brak rzutów.

Odsetek chorych spełniających kryteria NEPAD w 120. tygodniu badania w grupie OKR był wyższy niż u pacjentów z ramienia BSC (OR = 4,11 [2,54; 6,65]; NNT = 5 [4; 7]), a zaobserwowana różnica osiągnęła próg znamienności statystycznej (Tabela 12).

Dla każdej z trzech komponent NEPAD (progresja, zmiany MRI, rzuty choroby) wyniki były spójne z wynikami złożonego punktu końcowego, przy czym w dostępnych publikacjach nie przedstawiono szczegółowych rezultatów.

Tabela 12.
Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD)

Punkt końcowy	OKR n/N (%)	BSC n/N (%)	ReR [CI95%]*	OR [CI95%]	NNT [CI95%]	p*
Złożony PK (NEPAD)	139/465 (30)	22/234 (9)	3,15 [2,07; 4,79]	4,11 [2,54; 6,65]	5 [4; 7]	<0,0001

* – dane raportowane w publikacji; ReR – iloraz częstości.

4.1.3. Zmiany w obrazie MRI

Po 120 tygodniach terapii u pacjentów w ramieniu OKR zaobserwowano 3,4% redukcję objętości zmian w sekwencji T2, podczas gdy w ramieniu BSC objętość tych zmian wzrosła o 7,4%. Obliczona przez autorów publikacji średnia skorygowana⁵ różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,9% na korzyść OKR i była znamienna statystycznie.

Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2 była o niemal 92% mniejsza w ramieniu OKR w porównaniu do BSC ($p < 0,001$).

Zmianę w objętości mózgu oceniono pomiędzy 24. a 120. tygodniem terapii. W obydwu grupach zaobserwowano zmniejszenie objętości mózgu, przy czym w grupie OKR było ono mniejsze i wynosiło 0,9%, natomiast w ramieniu BSC było to 1,09%, a skorygowana względna różnica⁶ pomiędzy grupami oszacowana na 17,5% wskazuje na przewagę OKR. (Tabela 13)

⁴ Brak progresji niesprawności wzrost wyn ku na skali EDSS o $\geq 1/0,5$ punktu jeśli wartość początkowa EDSS była równa odpowiednio $\leq 5,5 / > 5,5$, trwający przez ≥ 12 tyg.

⁵ Średnia skorygowana o wartość wyjściową, region geograficzny i wiek pacjenta

⁶ Średnia skorygowana o wiek, region geograficzny oraz objętość mózgu w 24. tygodniu

Tabela 13.
Zmiany w obrazie MRI w badaniu ORATORIO – punkty końcowe ciągle

Punkt końcowy	OKR		BSC		Różnica [CI95%]	p*
	Estymator [CI95%]		Estymator [CI95%]			
Parametry oceniane pomiędzy <i>baseline</i> a tygodniem 120.						
Zmiana w objętości zmian w obrazie T2	-3,37 [-4,99; -1,72] ^a		7,43 [4,97; 9,94] ^a		0,90 [0,88; 0,92]*	<0,001
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych ^b	0,313 [0,246; 0,397]		3,880 [2,841; 5,299]		-91,9 [-88,9; 94,2]*	<0,001
Parametry oceniane pomiędzy tygodniem 24. a 120.						
Zmiana w objętości mózgu	-0,90 [-1,00; -0,80]		-1,09 [-1,24; -0,95]		17,5 [3,2; 29,3]*	0,02

* Dane raportowane w publikacji, Wszystkie różnice wyrażono w [%]; a – średnia geometryczna; b – wyniki dla N = 465 pacjentów w gr OKR oraz N = 234 w gr. PLC.

Analiza w podgrupach

Analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność zmian gadolino-zależnych w *baseline* przeprowadzono dla dwóch punktów końcowych, tj.:

- zmiany objętości w obszarach T2 oraz
- zmiany objętości mózgu.

Stosowanie OKR zamiast BSC przyczyniało się do znamiennej statystycznie redukcji atrofii mózgu tylko w jednej podgrupie chorych (bez zmian gadolino-zależnych), aczkolwiek nie odnotowano interakcji pomiędzy podgrupami (p dla interakcji >0,05), co świadczy, że obserwowany efekt zdrowotny, związany ze stosowaniem OKR jest stały, niezależnie od obecności zmian gadolinozależnych. W odniesieniu do przyrostu objętości zmian w sekwencji T2 znamienne statystycznie różnice na korzyść OKR wykazano zarówno w podgrupie chorych ze zmianami gadolino-zależnymi jak i w podgrupie bez tych zmian. Wyniki analizy w podgrupach przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Analiza w podgrupach w zależności od występowania zmian gadolino-zależnych w *baseline* – punkty końcowe ciągle

Punkt końcowy	Gd	OKR		BSC		Różnica [CI95%]*	Interakcja
		N	Estymator [CI95%]	N	Estymator [CI95%]		
Δ objętości zmian T2 pomiędzy <i>baseline</i> a 120. tyg.^a	+	127	bd	56	bd	0,859 [0,818; 0,901]	0,040
	-	335	bd	178	bd	0,913 [0,885; 0,943]	
Δ objętości całkowitej mózgu pomiędzy 24. tyg. a 120. tyg.	+	112	-1,208 [-1,444; -0,971]	44	-1,388 [-1,739; -1,038]	12,968 [-21,729; 34,441]	0,561
	-	294	-0,795 [-0,906; -0,683]	159	-1,001 [-1,152; -0,849]	20,579 [3,454; 34,567]	

Wszystkie różnice wyrażono w [%]; a – średnia geometryczna; * Dane raportowane w publikacji; Δ – zmiana.

4.1.4. Jakość życia

W publikacji głównej do badania ORATORIO zaprezentowano wyłącznie wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjenta za pomocą kwestionariusza SF-36. Zarówno w grupie OKR, jak i BSC zaobserwowano niewielkie pogorszenie wyniku pomiędzy po 120 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych, bez znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (Tabela 15).

Dodatkowe dane na temat jakości życia zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym de Seze 2016 [14], w którym raportowano również wyniki samooceny funkcji psychicznych (wg kwestionariusza SF-36), a także dla zmęczenia, ocenianego przy użyciu kwestionariusza MFIS (*Modified Fatigue Impact Scale*, Kwestionariusz Dotyczący Wpływu Przemęczenia). Uzyskane wyniki wskazują, że po 120 tygodniach terapii samoocena stanu pacjentów w ramieniu OKR uległa poprawie zarówno w przypadku oceny stanu psychicznego, jak i oceny zmęczenia, podczas gdy chorzy z grupy kontrolnej raportowali pogorszenie zarówno stanu psychicznego jak i odczuwanego zmęczenia. W obydwu przypadkach różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. Znamienne statystycznie różnice na korzyść OKR uzyskano również dla każdej z domen kwestionariusza MFIS (Tabela 15).

Tabela 15.
Zmiana jakości życia pomiędzy w 120. tygodniu terapii względem wartości wyjściowych

Punkt końcowy [pkt.]	OKR	BSC	Różnica [CI95%]	p
	Estymator [CI95%]	Estymator [CI95%]		
SF-36 – komponenta fizyczna	-0,73 [-1,66; 0,19]	-1,11 [-2,39; 0,18]	0,38 [-1,05; 1,80]	0,6
SF-36 – komponenta psychiczna*	1,577	-1,483	3,060 [bd]	0,0006
MFIS*	-0,462	2,994	-2,532[bd]	0,0091
MFIS – podskala fizyczna	-0,842	0,798	-1,64 [bd]	0,0149
MFIS – podskala poznawcza	0,432	1,880	-1,448 [bd]	0,0380
MFIS – podskala psychosocjalna	-0,009	0,378	-0,387 [bd]	0,0411

Przedstawione parametry to skorygowane średnie. * wynik opublikowany w abstrakcie.

4.2. Zaprzestanie leczenia

Zaprzestanie leczenia ogółem, jak również zaprzestanie terapii spowodowane brakiem skuteczności przypisanej terapii było znamienne statystycznie niższe w ramieniu OKR niż u chorych leczonych BSC (Tabela 17).

Tabela 17.
Zaprzestanie leczenia w badaniu ORATORIO

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [CI95%]	NNT [CI95%]	p
	OKR	BSC			
Zaprzestanie leczenia ogółem	101/488 (21)	82/244 (34)	0,52 [0,37; 0,73]	8 [6; 17]	bd
Zaprzestanie leczenia z powodu braku skuteczności	21/488 (4)	27/244 (11)	0,36 [0,20; 0,65]	15 [10; 42]	bd

4.3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane oceniano wg klasyfikacji MedDRA ver 18.0. W niniejszym rozdziale przedstawiono AE, które obserwowane były do końca podwójnie zaślepionej fazy badania. Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji, z punktem odcięcia w dniu 20 stycznia 2016 r. zaprezentowano w Aneksie B.2 (Tabela 31.)

AE ogółem

Odsetek pacjentów doświadczających co najmniej jednego AE był znamienne statystycznie większy w grupie OKR w porównaniu z ramieniem BSC, natomiast liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat była zbliżona w obu grupach (260,5 [252,2; 269,1] vs 267,0 [254,7; 279,8], p = NS). Częstość występowania AE nie wzrastała po podaniu kolejnych dawek leku.

Dolegliwości związane z infuzją znamienne statystycznie częściej odnotowywano w ramieniu OKR niż w grupie kontrolnej, przy czym najwięcej było zdarzeń o nasileniu łagodnym i umiarkowanym. Ciężkie AE związane z infuzją raportowano u 1% w grupie OKR oraz u 2% w ramieniu BSC (różnica NS), ale żadne nie było śmiertelne lub zagrażające życiu. Odsetek pacjentów, u których raportowano AE prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania infuzji był istotnie statystycznie wyższy w grupie OKR. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w odsetku zgonów, AE prowadzących do przerwania terapii oraz ciężkich AE (Tabela 18). Szczegółowe zestawienie poszczególnych rodzajów zdarzeń spełniających kryteria SAE przedstawiono w Aneksie B.2 (Tabela 32).

Tabela 18.
AE ogółem w badaniu ORATORIO

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p*
	OKR	BSC			
AE ogółem	462/486 (95%)	215/239 (90%)	2,15 [1,19; 3,87]	NNH = 19 [10; 119]	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia	20/486 (4%)	8/239 (3%)	1,24 [0,54; 2,86]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Zgon	4/486 (1%)	1/239 (0,4%)	1,98 [0,22; 17,77]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Zdarzenia związane z infuzją	194/486 (40%)	61/239 (26%)	1,94 [1,38; 2,73]	NNH = 6 [4; 13]	bd
-łagodne	129/486 (27%)	38/239 (16%)	1,91 [1,28; 2,85]	NNH = 9 [5; 21]	bd
-umiarkowane	59/486 (12%)	19/239 (8%)	1,60 [0,93; 2,75]	0,04 [-0,003; 0,09]	bd
-ciężkie	6/486 (1%)	4/239 (2%)	0,73 [0,21; 2,63]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Reakcje związane z infuzją prowadzące do przerwania terapii	2/486 (0,4%)	0/239 (0)	2,47 [0,12; 51,69]	0,004 [-0,004; 0,013]	bd
AE prowadzące do modyfikacji częstości infuzji lub przerwania infuzji	47/486 (10%)	12/239 (5%)	2,03 [1,05; 3,89]	NNH = 21 [11; 120]	bd
SAE ogółem	99/486 (20%)	53/239 (22%)	0,90 [0,62; 1,31]	-0,02 [-0,08; 0,05]	bd

* – dane raportowane w publikacji

AE z podziałem na zdarzenia

W odniesieniu do większości zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W ramieniu OKR częściej niż grupie BSC obserwowano zdarzenia typowe dla leków immunomodulujących, takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, czy opryszczka jamy ustnej. Rzadziej natomiast raportowano depresję oraz zmęczenie, co prawdopodobnie związane jest ze spowolnieniem postępu choroby podstawowej (Tabela 19).

Tabela 19.
AE z podziałem na zdarzenia w badaniu ORATORIO

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p*
	OKR	BSC			
Nowotwory ogółem	11/486 (2%)	2/239 (1%)	2,74 [0,6; 12,48]	0,01 [-0,003; 0,03]	bd
Rak piersi	4/486 (1%)	0/239 (0%)	4,47 [0,24; 83,32]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Rak podstawno-komórkowy	3/486 (1%)	1/239 (0,4%)	1,48 [0,15; 14,29]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Rak szyjki macicy	0/486 (0%)	1/239 (0,4%)	0,16 [0,01; 4,03]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy	1/486 (0,2%)	0/239 (0%)	1,48 [0,06; 36,46]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Rak trzonu macicy	1/486 (0,2%)	0/239 (0%)	1,48 [0,06; 36,46]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Złośliwy włóknisty mięsak histiocytarny	1/486 (0,2%)	0/239 (0%)	1,48 [0,06; 36,46]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Przerzutowy rak trzustki	1/486 (0,2%)	0/239 (0%)	1,48 [0,06; 36,46]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Infekcje ogółem	347/486 (71%)	167/239 (70%)	1,08 [0,77; 1,51]	0,02 [-0,06; 0,09]	bd

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p*
	OKR	BSC			
Ciężkie infekcje	30/486 (6%)	14/239 (6%)	1,06 [0,55; 2,03]	0,003 [-0,03; 0,04]	bd
Nieciężkie infekcje wymagające zastosowania dożylnych leków przeciwzapalnych	37/486 (8%)	21/239 (9%)	0,86 [0,49; 1,50]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Reakcje związane z infuzją prowadzące do przerwania terapii	2/486 (0,4%)	0/239 (0)	2,47 [0,12; 51,69]	0,004 [-0,004; 0,01]	bd
Infekcje spowodowane wirusem Herpes ogółem	23/486 (5%)	8/239 (3%)	1,43 [0,63; 3,26]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	11/486 (2%)	1/239 (0,4%)	5,51 [0,71; 42,94]	NNH = 54 [29; 344]	bd
Zapalenie nosogardzieli	110/486 (23%)	65/239 (27%)	0,78 [0,55; 1,12]	-0,05 [-0,11; 0,02]	bd
Infekcja dróg moczowych	96/486 (20%)	54/239 (23%)	0,84 [0,58; 1,23]	-0,03 [-0,09; 0,04]	bd
Ból głowy	65/486 (13%)	33/239 (14%)	0,96 [0,61; 1,51]	-0,004 [-0,06; 0,05]	bd
Ból pleców	59/486 (12%)	36/239 (15%)	0,78 [0,50; 1,22]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
Grypa	56/486 (12%)	21/239 (9%)	1,35 [0,80; 2,29]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd
Infekcja górnych d. oddechowych	53/486 (11%)	14/239 (6%)	1,97 [1,07; 3,62]	NNH = 19 [10; 102]	bd
Depresja	37/486 (8%)	30/239 (13%)	0,57 [0,35; 0,95]	NNT = 21 [11; 819]	bd
Ból kończyn	33/486 (7%)	25/239 (11%)	0,62 [0,36; 1,07]	-0,04 [-0,08; 0,01]	bd
Zmęczenie	27/486 (6%)	24/239 (10%)	0,53 [0,30; 0,93]	NNT = 23 [12; 604]	bd

* – dane raportowane w publikacji.

5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa terapii OKR opublikowane przez agencje rządowe

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Ocrevus (Roche Holding AG) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) - Uppsala Monitoring Centre.

Ostatniego przeszukania stron internetowych wymienionych agencji dokonano 23 maja 2018 roku.

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

Z uwagi na ograniczone dane na temat bezpieczeństwa leku, EMA oznaczyła OKR symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, iż bezpieczeństwo terapii podlega starannemu monitoringowi. Każdy lek po wprowadzeniu do obrotu na terenie Unii Europejskiej podlega uważnej obserwacji. Produkty lecznicze oznaczone symbolem czarnego trójkąta są monitorowane staranniejsz niż inne z uwagi na mniejszą liczbę dostępnych informacji na temat profilu bezpieczeństwa danego leku (szczególnie w dłuższym okresie stosowania) w porównaniu z innymi lekami. Oznaczenie leku nie jest równoznaczne z tym, że jest on niebezpieczny, symbol ten ma raczej nakłaniać pacjentów i lekarzy do zgłaszania ewentualnych zdarzeń niepożądanych, w celu uzupełnienia informacji odnośnie profilu bezpieczeństwa leku. Obligatoryjnie, symbolem czarnego trójkąta oznaczone są produkty lecznicze:

- których substancja czynna została zarejestrowana po 1 stycznia 2011 roku,
- należą do grupy leków biologicznych,
- otrzymały warunkowe dopuszczenie do obrotu,
- w procedurze rejestracji nakazano uważne monitorowanie pod kątem zdarzeń niepożądanych. [15]

5.2. Wyniki badań klinicznych OKR

Z uwagi na fakt, iż Ocrevus® został dopuszczony do obrotu niedawno, przedstawiono również wyniki analiz łącznych dotyczących bezpieczeństwa terapii OKR u pacjentów z MS, zarówno w postaci pierwotnie postępującej, jak i rzutowo-remisyjnej.

W doniesieniach konferencyjnych Hauser 2017a [16] oraz Hauser 2017b [17] przedstawiono wyniki łączne, obejmujące 2301 pacjentów z MS leczonych OKR w ramach badań klinicznych II i III fazy do 17 lutego 2017 r. włącznie z fazami przedłużonymi tych badań. Łączny czas ekspozycji wynosił 7748 pacjento-lat. Częstość występowania AE ogółem, infekcji oraz nowotworów /100 pacjento-lat przedstawiono poniżej (Tabela 20). Autorzy publikacji wnioskują, że profil bezpieczeństwa OKR u wszystkich pacjentów, którzy go przyjmowali był zgodny z obserwacjami z badań klinicznych.

Tabela 20.

Częstość występowania AE na 100 pacjento-lat u chorych z MS leczonych OKR w badaniach II i III fazy [4, 16, 17]

Rodzaj AE	Częstość/100 pacjento-lat [CI95%]
AE ogółem	226 [222; 229]
SAE ogółem	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]
Nowotwory z wykluczeniem raka skóry niebędącego czerniakiem	0,24 [0,15; 0,41]
Nowotwór piersi	0,19 [0,09; 0,37]
Inne niż czerniaki nowotwory skóry	0,108 [0,044; 0,223]*

* najnowsze opublikowane dane pochodzą z punktu odcięcia w czerwcu 2016 i dotyczą 6467 pacjento-lat terapii OKR.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

Nie zidentyfikowano żadnej publikacji dedykowanej ocenie efektywności OKR u pacjentów z pierwotnie postępującym stwardnieniem rozsianym.

7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego dedykowanego ocenie skuteczności i bezpieczeństwa OKR w terapii PPMS.

8. WNIOSKI KOŃCOWE

Stosowanie OKR przyczyniało się do istotnie statystycznego zmniejszenia ryzyka utrwalonej progresji niesprawności, potwierdzonej w okresie 12 oraz 24 tygodni, mierzonej zarówno za pomocą skali EDSS, jak i z wykorzystaniem testu szybkości marszu na dystansie 25 stóp oraz testu 9 kołków i 9 otworów. U chorych stosujących OKR obserwowano ponadto znamienne statystycznie mniejszą niż ramieniu referencyjnym atrofię mózgu oraz zmniejszenie objętości zmian w sekwencji T2.

Jakość życia mierzona kwestionariuszem ogólnym (SF-36) była porównywalna w obu grupach, natomiast w grupie OKR pacjenci cechowali się lepszą samooceną funkcji psychicznych oraz mniejszym nasileniem zmęczenia.

Stosowanie OKR skutecznie opóźnia pogłębianie się niesprawności pacjentów, mając przez to duży wpływ na poprawę ich funkcjonowania społecznego. Przeprowadzona analiza w subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat wskazała, że to ci chorzy odnoszą największe korzyści kliniczne z terapii OKR, co przekłada się na sferę ekonomiczną poprzez poprawę ich aktywności w sferze zawodowej. Co więcej, analiza w podgrupach wykazała, że OKR cechuje się wysoką skutecznością w całym zakresie wskazań, w tym również w populacji pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono obecność zmian Gd+. Ponadto korzyści ze stosowania OKR potwierdzono również w dłuższym okresie obserwacji w ramach przedłużonej fazy kontrolowanej badania.

OKR u pacjentów z PPMS był dobrze tolerowany. Do najczęściej występujących zdarzeń należały dolegliwości związane z infuzją, które częściej raportowano w grupie OKR, przy czym w większości miały one charakter łagodny lub umiarkowany, a zdarzenia o charakterze ciężkim dotyczyły zaledwie 1% chorych, co ciekawe numerycznie mniej niż u pacjentów otrzymujących BSC. W grupie OKR wyższy był odsetek pacjentów z AE ogółem, co jednak należy tłumaczyć dłuższym czasem ekspozycji na OKR, gdyż częstość zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Stosowanie OKR związane było ze znamienne statystycznie częstszym występowaniem infekcji górnych dróg oddechowych oraz opryszczki jamy ustnej, co jest typowe dla leków immunomodulujących. Rzadziej natomiast raportowano zmęczenie oraz depresję.

OKR, jako lek biologiczny podlega obligatoryjnie starannemu monitoringowi pod kątem bezpieczeństwa. Do dnia zamknięcia prac nad analizą kliniczną nie ogłoszono żadnych zastrzeżeń co do bezpieczeństwa terapii OKR.

9. OGRANICZENIA

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

1. W badaniu ORATORIO zastosowano nieco inny niż we wskazaniu rejestracyjnym sposób podawania infuzji. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL OKR należy podawać w dawce 600 mg, podawanej co 24 tygodnie w pojedynczej infuzji. Tylko dawka początkowa, podawana powinna być w dwóch infuzjach po 300 mg w odstępie dwutygodniowym. W badaniu ORATORIO każda kolejna infuzja wykonywana była w schemacie 2 x 300 mg.
2. Z uwagi na niedawną rejestrację leku nie ma jeszcze dostępnych danych na temat efektywności rzeczywistej OKR.

10. DYSKUSJA

W Polsce żyje 40 do 60 tys. chorych ze stwardnieniem rozsianym. [18] Choroba ta uznawana jest za główną przyczynę niesprawności młodych dorosłych, stanowi zatem istotny dla zdrowia publicznego problem. PPMS stanowi 10-15% wszystkich przypadków MS. [19–21] Stwardnienie rozsiane jest chorobą nieuleczalną, można jedynie spowalniać postęp choroby i wynikającą z niego progresję niesprawności. Aktualnie dostęp do skutecznych terapii mają wyłącznie pacjenci z rzutowo-remisywną postacią choroby, podczas gdy w przypadku chorych z pierwotnie postępującą postacią postępowanie ogranicza się do łagodzenia objawów choroby. [20, 21] Istnieje zatem wysoka potrzeba dostępu do leku, który pozwala na opóźnienie postępu niesprawności także w tej grupie chorych. OKR jest pierwszym lekiem, który uzyskał rejestrację w PPMS, zatem jest to terapia przełomowa.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [2, 22] Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, jak również strony internetowe najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką neurologiczną. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną próbę kliniczną ukierunkowaną na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa OKR w terapii PPMS. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo dodane do terapii standardowej, polegającej na łagodzeniu objawów klinicznych, co wobec braku alternatywy terapeutycznej jest podejściem słusznym, odpowiadającym praktyce klinicznej zarówno w Polsce, jak i na świecie. Wiarygodność badania oceniono wysoko, a ryzyko błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook uznano za niskie, za wyjątkiem ryzyka związanego z wystąpieniem błędu z utraty, które oszacowano na niejasne w związku z dość wysokim odsetkiem pacjentów zaprzestających leczenia, w tym utraconych w okresie obserwacji (21% w grupie badanej oraz 33,6% w ramieniu kontrolnym).

W analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 2,9 lat w grupie OKR oraz 2,8 lat w ramieniu BSC ryzyko utrwalonej progresji niesprawności w grupie OKR było o około 25% niższe niż w ramieniu BSC. Jednocześnie w grupie OKR obserwowano zmniejszenie narastania niesprawności w teście szybkości marszu oraz w teście 9 kołków i 9 otworów, a różnice względem grupy kontrolnej należy określić jako istotne nie tylko statystycznie, ale również klinicznie, o czym świadczy znaczna redukcja ryzyka względnego oraz stosunkowo niskie wartości NNT (od 9 do 11). [23] Poprawa kliniczna skorelowana była z wyraźnym zmniejszeniem zmian w obrazie MRI, w tym w szczególności zmniejszeniem średniej liczby nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2 o niemal 92% ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów zaprzestających terapię ogółem, a także z powodu braku skuteczności był znamienne wyższy w grupie otrzymującej BSC. Profil bezpieczeństwa OKR wydaje się być akceptowalny, a wzrost ryzyka działań niepożądanych względem BSC niewielki, i ograniczony do wybranych zdarzeń, typowych dla terapii immunomodulującej. Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem było wyższe w grupie OKR niż w ramieniu kontrolnym (95% vs 90), aczkolwiek może wynikać z różnicy w czasie ekspozycji na terapię, gdyż liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat była zbliżona w obu grupach (260,5 vs 267,0, $p = NS$).

Profil bezpieczeństwa OKR w PPMS jest zbliżony do tego, jaki obserwowano w badaniach dotyczących zastosowania tego leku u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną. Odsetek pacjentów przerywających terapię OKR z powodu wystąpienia AE wynosił 4% w PPMS (ORATORIO) oraz 3,5% w badaniach OPERA I i II. Zdarzenia związane z infuzją obserwowano u 40% chorych w ORATORIO zaś w badaniach OPERA – I i II u 34,3%. Jedynie SAE obserwowano częściej w badaniu ORATORIO (20% vs 7%), przy czym w badaniu ORATORIO wysoki odsetek SAE odnotowano również w grupie kontrolnej (22%). We wszystkich badaniach najczęściej raportowanym AE były infekcje, które dotyczyły 71% chorych z badania ORATORIO oraz 59% pacjentów z badania OPERA, przy czym odsetki pacjentów w badaniu OPERA były porównywalne pomiędzy OKR oraz IFN. [4, 24]

Korzystny wpływ okrelizumabu na opóźnianie wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności nie tylko utrzymywał się przez cały okres badania, ale nawet nieznacznie wzrastał wraz z wydłużaniem się okresu leczenia. Potwierdzeniem tego są wyniki z przedłużonej fazy kontrolowanej badania⁷ wskazujące, że redukcja ryzyka względnego wystąpienia CDP24 dla porównania OKR względem PLC wynosiła 0,25 na koniec fazy podwójnie zaślepionej (punkt odcięcia 24 lipca 2015 r.) oraz 0,30 na koniec fazy *extended controlled period* (punkt odcięcia 27 kwietnia 2016 roku). [13]

Do niedawna spowolnienie narastania niesprawności w czasie było możliwe wyłącznie u chorych z rzutowymi postaciami MS, dla której zarejestrowano liczne leki modyfikujące przebieg choroby, jak np. interferon β , fingolimod, natalizumab, teryflunomid czy octan glatirameru. W przeszłości podejmowano już próby zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby w PPMS, aczkolwiek wszystkie okazywały się nieskuteczne. Pierwsze próby dotyczyły interferonu β , jednakże w ramach dwóch niewielkich pod względem liczebnym badań (łącznie 108 pacjentów) nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem PLC odnośnie CDP12 (RR = 0,97 [0,62; 1,52]). [21, 25, 26] [27] Kolejna randomizowana próba kliniczna (n = 943; średni wiek 50,4 lat; 48,8% mężczyzn) zaprojektowana została w celu wykazania przewagi octanu glatirameru (Copaxone®) nad placebo u chorych z PPMS, jednak nie uzyskano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w odniesieniu do CDP12 (HR = 0,87 [0,71; 1,07]; p = 0,1753). Podobnie istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono również w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, którymi były średnie zmiany wyniku uzyskanego w skali EDSS oraz MSFC. [28] W kolejnym badaniu randomizowanym 823 pacjentów (średni wiek 48, 5 lat; 52% mężczyzn) otrzymywało fingolimod (Gilenya®) lub odpowiadające mu placebo przez okres od 36 do 60 mies. Znamiennej statystycznie przewagi leku nad placebo nie wykazano ani w odniesieniu do CDP12 (HR = 0,95 [0,80; 1,12]; p = 0,544) ani w zakresie CDP24, zarówno w analizie ITT, jak i w żadnej z analizowanych podgrup pacjentów⁸. [29]

Przełomem w terapii PPMS było odkrycie roli limfocytów B w patogenezie choroby oraz wytworzenie humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, działającego wybiórczo na białko błonowe CD20, będące charakterystycznym antygenem limfocytów B. Okrelizumab prowadzi do szybkiej deplecji

⁷ Okres od randomizacji do wejścia ostatniego chętnego pacjenta do fazy *extension* (tj. przez cały okres, kiedy pacjenci w ramieniu kontrolnym otrzymywali BSC, obejmujący również przejściowy okres po odtajnieniu alokacji).

⁸ Podgrupy wydzielono ze względu na płeć, wyjściowy wynik w skali EDSS, obecność zmian Gd+ w *baseline*, wiek lub kombinację dwóch ostatnich cech.

limfocytów B, nie wpływając przy tym na wcześniejszą odpowiedź humoralną ani wrodzoną. W badaniach klinicznych zarówno dla RRMS, jak i PPMS działanie OKR było szybkie (zmniejszenie liczby limfocytów B poniżej dolnej granicy normy lub poniżej wartości wyjściowych obserwowano już po 14 dniach od pierwszego podania) i trwałe (odnowę limfocytów B pomiędzy kolejnymi infuzjami leku obserwowano u $\leq 5\%$ pacjentów). U 90% leczonych powrót liczby limfocytów B do dolnej granicy normy lub do wartości początkowych następował w ciągu ok. 2,5 roku od podania ostatniej infuzji. [12, 30]

W badaniu ORATORIO uczestniczyli pacjenci z wczesną postacią PPMS (średni czas od wystąpienia pierwszych objawów 6,5 roku) z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 punktów w skali EDSS; średnio 4,7 pkt.), natomiast populacja docelowa została dodatkowo ograniczona do pacjentów wykazujących cechy radiologiczne charakterystyczne dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do ostatnio wykonanego MRI)). Przeprowadzona analiza w podgrupach wykazała jednak, że korzyści ze stosowania OKR utrzymywały się na zbliżonym poziomie niezależnie od obecności czynników ryzyka takich jak wiek, płeć, wyjściowy wynik w skali EDSS, BMI, masa ciała, lokalizacja ośrodka, obecność zmian gadolino-zależnych, uprzednia terapia DMT z wykluczeniem kortykosteroidów i czas od diagnozy. Oznacza to, że terapia OKR jest skuteczna w populacji docelowej, a różnica w efekcie zdrowotnym względem BSC wykazana w populacji ITT dotyczy wszystkich subpopulacji.

Głównym zidentyfikowanym ograniczeniem analizy jest zastosowanie nieco innego niż we wskazaniu rejestracyjnym sposobu podawania leku. Zgodnie z zapisami w ChPL tylko dawka początkowa powinna być podawana w dwóch infuzjach po 300 mg w odstępie 2-tygodniowym, podczas gdy kolejne dawki 600 mg leku podawać należy co 24 tygodnie w pojedynczej infuzji. [12] W badaniu ORATORIO pacjenci każdą kolejną dawkę otrzymywali w dwóch infuzjach po 300 mg podawanych co 2 tygodnie. Z uwagi na fakt, że czas działania leku jest długi, należy się spodziewać, że zastosowany sposób podawania leku nie ma wpływu na skuteczność, a jedynie na częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją. Jak się wydaje, podawanie leku zgodnie z rejestracją powinno skutkować zmniejszeniem częstości tych zdarzeń.

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego dedykowanego ocenie skuteczności i bezpieczeństwa OKR w terapii PPMS. Biorąc jednak pod uwagę, że żaden inny lek modyfikujący przebieg choroby nie posiada rejestracji w PPMS, a dla OKR opublikowano dotychczas jedno badanie w PPMS, włączone do niniejszej analizy (ORATORIO), przedstawione wyniki i wnioski stanowią kompletny materiał dowodowy odnośnie zasadności stosowania OKR w populacji pacjentów z PPMS.

OKR jest lekiem niedawno zarejestrowanym, dlatego dane odnośnie efektywności rzeczywistej są ograniczone. Dotychczas w tym zakresie opublikowano tylko jedną pracę Moss 2018 [31], w ramach której zaprezentowano charakterystykę wyjściową pacjentów oraz informacje na temat bezpieczeństwa terapii w 3-miesięcznym okresie obserwacji. Charakterystykę wyjściową zaprezentowano osobno dla każdej postaci MS, natomiast wyniki bezpieczeństwa łącznie dla wszystkich 191 pacjentów, tj. 32 chorych z PPMS, 104 z RRMS oraz 55 z wtórnie postępującą. Pacjenci z PPMS z badania Moss 2018 byli starsi (mediana 55,1 vs 44,7 lat), z dłuższym okresem od diagnozy (10,6 vs 6,7 lat) i z rzadziej

występującymi zmianami gadolinozależnymi (12,5 vs 27,5%) w porównaniu do populacji z badania ORATORIO. AE ogółem wystąpiły u 25% leczonych, żadne z nich nie było ciężkie, u 16% raportowano wystąpienie reakcji związanych z infuzją, a u jednego chorego (0,5%) stwierdzono wystąpienie ciężkiej infekcji.

Podsumowując, wyniki niniejszej analizy wskazują, że OKR przy dobrym profilu bezpieczeństwa skutecznie spowalnia utrwaloną progresję niesprawności zarówno w odniesieniu do sprawności górnych jak i dolnych kończyn oraz spowalnia atrofię mózgu, wywierając korzystny wpływ na samocenę stanu psychicznego oraz odczuwane zmęczenie. OKR jest pierwszym lekiem, który daje szansę na spowolnienie progresji niesprawności pacjentów z pierwotnie postępującą chorobą, którzy dotychczas skazani byli wyłącznie na postępowanie objawowe.

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 21.

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, 4, 5	14-15, 23-37
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Przedstawiony w ramach APD Rozdz. 2 (str. 9-32)	
2. opis technologii opcjonalnych	Przedstawiony w ramach APD Rozdz. 6 (str. 39-40)	
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3.1, Aneks A	11-20, 52-55
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.	11-14
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	39
§ 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.	11-14
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2.	11-14, APD Rozdz. 6 (str. 39-40)
§ 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., 4	10 (Tabela 1), 11-14, 23-35
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	18-20
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A	52-55
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	19-20
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks B.1	20-22, 56-58
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, Aneks B.2	23-35, 59-64
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	5.1	36
§ 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

APD – Analiza problemu decyzyjnego [1]

12. BIBLIOGRAFIA

2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (30.10.2017).
 3. Higgins JP, Green S. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Dostęp: <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (30.10.2017).
 4. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de SJ, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, i in. (2017) Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 376(1533–4406 (Electronic)):209–220.
 5. de SJ, Montalban X, McDougall F, Julian L, Sauter A, Bhullar G ol-, Wolinsky J. (2017) Patient-reported outcomes in the phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO study of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 23:84.
 6. Montalban X, Arnold DL, Bar-Or A, De SJ. (2016) Evaluation of no evidence of progression using composite disability outcome measures, in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult. Scler.* 22:50–51.
 7. Wolinsky J, Montalban X, Arnold DL, Bar-Or A, de SJ, Giovannoni G, Hemmer B, Rammohan KW, Bhullar G ol-, Masterman D, Wei W, Chin P, Bernasconi C, Belachew S. (2017) Evaluation of no evidence of progression (NEP) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult. Scler.* 23:17.
 8. Wolinsky J, Montalban X, Kappos L, Hauser S, Giovannoni G, de SJ, Bar-Or A, Masterman D, Bernasconi C, Wei W, Garren H, Chin P, Belachew S, Arnold DL. (2017) Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the oratorio trial. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 88(5):e31–e32.
10. Clinical Trial Results: A Phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020338-25/results>.
 11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7):e1000097.
 12. EMA. (2018) Ocrevus. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf (5.2.2018).
 13. Wolinsky JS. Sustained and durable reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis receiving ocrelizumab: findings from the phase III ORATORIO study extended control period. *ECTRIMS-ACTRIMS Meeting*; 27 październik 2017; Paris, France. .
 14. Seze J de, Montalban X, McDougall F. (2016) Patient-reported outcomes in the phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO study of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 22:677–678.
 15. EMA. Medicines under additional monitoring. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff (21.3.2018).
 16. Hauser SL. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *ECTRIMS-ACTRIMS Meeting*; 26 październik 2017; Paris, France. .
 17. Hauser SL. Incidence rates of malignancies in patients with multiple sclerosis in clinical trials and epidemiological studies. *ECTRIMS-ACTRIMS Meeting*; 26 październik 2017; Paris, France. .
 18. AOTM. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf.
 19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, i in. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 83(3):278–286.
 20. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. (2016) Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95.
 21. (2018) ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL* 1–25.

22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. Dostęp: <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (12.6.2012).
23. Citrome L, Ketter TA. (2013) When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int. J. Clin. Pract.* 67(5):407–411.
24. 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.
25. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. (2003) Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 60(1):44–51.
26. Montalban X. (2004) Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 10 Suppl 1:S62; discussion 62-64.
27. Tur C, Montalban X, Tintoré M, Nos C, Río J, Aymerich FX, Brieva L, Téllez N, Perkal H, Comabella M, Galán I, Calle D, Sastre-Garriga J, Rovira A. (2011) Interferon β -1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch. Neurol.* 68(11):1421–1427.
28. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D, PROMiSe Trial Study Group. (2007) Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Neurol.* 61(1):14–24.
29. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, Lubetzki C, Hartung H-P, Montalban X, Uitdehaag BMJ, Merschhemke M, Li B, Putzki N, Liu FC, Häring DA, i in. (2016) Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 387(10023):1075–1084.
30. Maciejowski M. (2015) Anti-CD20 monoclonal antibody in multiple sclerosis therapy: The results of phase 3 clinical studies on relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Aktual.Neurol.* 15(3):150–154.
31. Moss B, Utigard E, Baldassari L, Cohen J. (2018) Real-World Experience with Ocrelizumab.
32. Hobart J, Freeman J, Lamping D, Fitzpatrick R, Thompson A. (2001) The SF-36 in multiple sclerosis: why basic assumptions must be tested. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 71(3):363–370.
33. 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.
34. ORIGINAL: Medical Record. (1994) Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). National Multiple Sclerosis Society Dostęp: <http://www.fvfiles.com/521207.pdf>.

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	19
Rysunek 2. Schemat selekcji badań ef. rzeczywistej i przeglądów systematycznych dla OKR zgodnie z PRISMA	20

ANEKS B.

B.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 29.
Charakterystyka badania ORATORIO

ORATORIO (Montalban 2017)	
Randomizowana, podwójnie zaślepią pröba kliniczna fazy III w której oceniano skuteczność i bezpieczeñstwo okrelizumabu w porównaniu z placebo w terapii pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek: 18-55 lat • Diagnoza PPMS wg kryteriów McDonald'a • 3,0-6,5 pkt w skali EDSS • Wynik ≥ 2 pkt. w ocenie systemu piramidowego wg skali FSS (<i>Functional Systems Score</i>) • Czas od wystąpienia pierwszych objawów wynoszący: <ul style="list-style-type: none"> ◦ <15 lat dla chorych z wyjściowym EDSS > 5,0 ◦ <10 lat dla chorych z wyjściowym EDSS $\leq 5,0$ • Podwyższony indeks IgG lub obecność ≥ 1 oligoklonalnego prążka w CSF • Stosowanie skutecznej antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyzn aktywnych seksualnie 	<ul style="list-style-type: none"> • RRMS, wtórnie postępujące MS lub postać pierwotnie postępująca z rzutami • Przeciwwskazania do wykonania MRI • Przeciwwskazania lub zła tolerancja doustnych lub dożylnych glikokortykosteroidów • Uprzednie stosowanie alemtuzumabu, leków anti-CD-4, kładrybiny, cyklofosfamidu, metotrekstatu, mitoksantronu, azatiopryny, cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu, jak również napromieniowanie całego ciała lub przeszczep szp ku kostnego • Uprzednie stosowanie leków hamujących migrację limfocytów T • Uprzednie stosowanie leków przeciwko limfocytom B • Stosowanie terapii immunomodulujących takich jak interferony β, octan glatirameru, immunoglobuliny i.v., plasmafereza, 12 tyg. przed randomizacją • Stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów 4 tyg. przed skryningiem • Inna choroba neurologiczna • Cięża lub karmienie piersią • Brak dostępu żylnego • Reakcje alergiczne lub anafilaktyczne po zastosowaniu humanizowanych lub mysich przeciwciał • Istotna współwystępująca choroba sercowo-naczyniowa, płuca, nerek, wątroby, endokrynną, żołądkowo-jelitową lub inną • Zastoinowa niewydolność serca • Aktywna infekcja bakteryjna, wirusowa lub grzybicza • Przewlekła infekcja w wywiadzie • Aspiracyjne zapalenie płuc wymagające antybiotykoterapii w wywiadzie • Choroba nowotworowa w wywiadzie • Nadużywanie alkoholu w wywiadzie • Pierwotne lub wtórne niedobory odporności w wywiadzie • Zaburzenia krzepnięcia • Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
Oceniane punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędowy: CDP12 (liczba pacjentów z potwierdzoną 12-tygodniową progresją niesprawności ocenianą w skali EDSS (wzrost wyniku EDSS o ≥ 1 pkt z wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa wynosiła $\leq 5,5$ lub wzrost wyniku o 0,5, jeśli wartość wyjściowa wynosiła $> 5,5$), • Drugorzędowe (testowane hierarchicznie): CDP24, zmiana wyniku w teście szybkości chodzenia na odcinku 25 stóp (T25FW), zmiana w objętości zmian T2-zależnych w mózgu, zmiana w objętości mózgu, zmiana jakości życia oceniana za pomocą SF-36 • Zdarzenia niepożądane • Dodatkowe punkty końcowe (exploratory endpoints): Zmiana wyniku EDSS (Średnia i AUC); Zmiana wyniku w skali MSFCS; Czas do 20% pogorszenia wyniku testów T25FW oraz testu 9 kołków i 9 otworów (9PHT); Liczba pacjentów z 20% pogorszeniem wyniku testu T25FW; Liczba pacjentów z 20% pogorszeniem wyniku w teście 9PHT; Czas do trwałego pogorszenia niepsprawności (zdefiniowanej jako utrzymujący się > 12 tyg. wzrost wyniku w skali EDSS lub 20% wzrost czasu potrzebnego na wykonanie testów T25FW i 9PHT); Zmiana w objętości istoty szarej kory mózgu; Zmiana w objętości zmian T1-zależnych bez podania kontrastu. Zmiana ilości nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych; Liczba gadolino-zależnych zmian w obrazie MRI; Zmiana wyniku EQ-5D; Zmiana wyniku w MFIS ; Farmakokinetyka, farmakodynamika, immunogenność OKR. 	

ORATORIO (Montalban 2017)		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OKR	PLC
Liczba pacjentów	488	244
Wiek w latach średnia (±SD)	44,7 (7,9)	44,4 (8,3)
Odsetek kobiet	48,6	50,8
Czas od wystąpienia pierwszych objawów MS w latach ^a średnia (±SD)	6,7 (4,0)	6,1 (3,6)
Czas od diagnozy PPMS w latach ^b średnia (±SD)	2,9 (3,2)	2,8 (3,3)
Brak wcześniejszego stosowania DMT	88,7	87,7
Wynik w skali EDSS ^c Średnia (±SD)	4,7 (1,2)	4,7 (1,2)
Obecność zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1 zależnych % pacjentów	27,5	24,7
Ilość zmian w obrazach T2-zależnych ^d Średnia (±SD)	48,7 (38,2)	48,2 (39,3)
Objętość zmian w obrazach T2-zależnych w cm ³ d Średnia (±SD)	12,7 (15,1)	10,9 (13,0)
Znormalizowana objętość mózgowia w cm ³ Średnia (±SD)	1462,9 (84,0)	1469,9 (88,7)
Interwencja i komparator		
Schemat badania	RCT, OCR 600 mg iv co 24 tyg. vs PLC w schemacie 2:1, układ równoległy	
Interwencje	OCR 600 mg i.v. co 24 tyg. (każda dawka podzielona: na dwie 300 mg i.v. podawane w odstępie 2-tygodniowym)	
Kointerwencje	Metylprednizolon 100 mg i.v. przed każdą infuzją; zalecane było również stosowanie leków przeciwbólowych, przeciwgorączkowych oraz antyhistaminowych	
Okres leczenia	≥ 120 tyg. (odpowiadające ≥5 infuzjom). Badanie typu <i>event-driven</i> - kontrolowaną, podwójnie zaślepioną fazę kontynuowano do czasu wystąpienia z góry określonej liczby zdarzeń (tj. 253 przypadki CDP12)	
Okres obserwacji	Okres leczenia + ≥48 tyg. po otrzymaniu ostatniej infuzji	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMI ^T	IIA	
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja centralna z zastosowaniem systemu IVRS, ze stratyfikacją względem lokalizacji ośrodka (USA vs reszta świata) oraz wieku pacjentów (≤45 vs >45 lat).	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	Podwójne, prawidłowe	

ORATORIO (Montalban 2017)	
Utrata z badania (%)	<p><u>Okrelizumab</u>: 101/488 (21%), opis prawidłowy, przyczyny: brak rozpoczęcia leczenia (n=6), wycofanie zgody (n=22), brak skuteczności leczenia (n=21), inne przyczyny (n=20), AE (n=18), decyzja lekarza (n=6), utrata z okresu obserwacji (n=4), zgon (n=3), naruszenie protokołu (n=2), niestosowanie się do zaleceń dotyczących interwencji (n=2), niestosowanie się do zaleceń (n=2), ciąża (n=1)</p> <p><u>Placebo</u>: 82/244 (33,6%), opis prawidłowy, przyczyny: brak rozpoczęcia leczenia (n=1), brak skuteczności leczenia (n=27), wycofanie zgody (n=21), inne przyczyny (n=13), AE (n=12), niestosowanie się do zaleceń dotyczących interwencji (n=2), niestosowanie się do zaleceń (n=2), decyzja lekarza (n=2), ciąża (n=1), zgon (n=1), utrata z okresu obserwacji (n=1)</p>
Metodyka implementacji danych utraconych	<p>W przypadku pacjentów u których wstępnie zaobserwowano progresję niesprawności i nie było możliwe wykonanie powtórnej oceny za pomocą EDSS po upływie ≥ 12 tyg. gdyż zostali utraceni z badania zakładano wystąpienie CDP.</p> <p>U chorych, u których nie wykonano potwierdzającej oceny wg EDSS, a nadal pozostawali w badaniu w czasie zamknięcia bazy danych, zakładano brak CDP (obserwacje ucięte).</p> <p>Dane brakujące imputowano metodą LOFC (<i>Last Observation Carried Forward</i>)</p>
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Do analizy bezpieczeństwa włączano dane raportowane podczas OI oraz ≥ 48 tyg. po zakończonej terapii. Korzystano ze słownika MedDRA.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> (OKR nad PLC)
Metoda analizy wyników	ITT . Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku – mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe): Norwegia, Holandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Hiszpania, Wielka Brytania, Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Litwa, Australia, Brazylia, Kanada, Szwajcaria, Izrael, Meksyk, Nowa Zelandia, Peru, Rosja, Ukraina, USA.
Sponsor badania	F. Hoffmann, La-Roche

a) brak danych dla 14 chorych w grupie OKR oraz 7 w ramieniu PLC; b) brak danych dla 2 pacjentów w grupie OKR i 1 w ramieniu PLC; c) brak danych dla 1 chorego w grupie OKR; d) brak danych dla 1 chorego w grupie OKR; e) analiza za pomocą SIENA/X, brak danych dla 6 chorych w grupie OKR oraz 1 w grupie PLC.

B.2. Dodatkowe wyniki do analizy klinicznej

Wyniki fazy przedłużonej dla utrwalonej progresji niesprawności

Tabela 30.
Progresja niesprawności - porównanie wyników na koniec fazy DB i ECP [13]

Punkt końcowy	Czas trwania progresji	Wyniki na koniec fazy DB		Wyniki na koniec fazy ECP	
		RRR OKR vs PLC*	p*	RRR OKR vs PLC*	p*
CDP12		0,24	0,032	0,25	0,020
20% ↓ T25FW	≥12 tyg.	0,25	0,005	0,24	0,008
cCDP		0,26	0,001	0,27	<0,001
CDP24		0,25	0,037	0,30	0,005
20% ↓ T25FW	≥24 tyg.	0,27	0,006	0,28	0,002
cCDP		0,29	<0,001	0,30	<0,001

* Dane raportowane w publikacji; OKR N = 488; PLC N = 244; RRR – względna redukcja ryzyka; DB – faza podwójnie zaślepiena od randomizacji do punktu odcięcia po uzyskaniu predefiniowanej liczby zdarzeń tj. 24 lipca 2015; ECP – przedłużona faza kontrolna od randomizacji do odtajnienia alokacji tj. do 12 października 2015 r.

AE z podziałem na zdarzenia raportowane dla punktu odcięcia 20 stycznia 2016 (tj. dla obserwacji 6 mies. dłuższej niż ta, zaprezentowana w analizie głównej)

Tabela 31.
AE w badaniu ORATORIO wyniki raportowane dla punktu odcięcia w dniu 20 stycznia 2016 r

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p
	OKR	PLC			
AE ogółem	462/486 (95%)	216/239 (90%)	2,05 [1,13; 3,71]	NNH = 21 [11; 208]	bd
AE zw. z infuzją	195/486 (40%)	61/239 (26%)	1,96 [1,39; 2,75]	NNH = 6 [4; 13]	bd
Zapalenie nosogardzieli	117/486 (24%)	67/239 (28%)	0,81 [0,57; 1,16]	-0,04 [-0,11; 0,03]	bd
Infekcja dróg moczowych	104/486 (21%)	56/239 (23%)	0,89 [0,61; 1,29]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
Ból głowy	68/486 (14%)	33/239 (14%)	1,02 [0,65; 1,59]	0,002 [-0,05; 0,06]	bd
Ból pleców	65/486 (13%)	38/239 (16%)	0,82 [0,53; 1,26]	-0,03 [-0,08; 0,03]	bd
Infekcja górnych d. oddechowych	59/486 (12%)	14/239 (6%)	2,22 [1,21; 4,07]	NNH = 15 [9; 47]	bd
Grypa	57/486 (12%)	20/239 (8%)	1,45 [0,85; 2,48]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd
Depresja	38/486 (8%)	33/239 (14%)	0,53 [0,32; 0,87]	NNT = 17 [10; 100]	bd
Ból kończyn	35/486 (7%)	25/239 (10%)	0,66 [0,39; 1,14]	-0,03 [-0,08; 0,01]	bd
Zmęczenie	28/486 (6%)	24/239 (10%)	0,55 [0,31; 0,97]	-0,04 [-0,09; 0,001]	bd
AE prowadzące do przerwania terapii	20/486 (4%)	8/239 (3%)	1,24 [0,54; 2,86]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Zgon	4/486 (1%)	3/239 (1%)	0,65 [0,14; 2,94]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p
	OKR	PLC			
SAE	102/486 (21%)	56/239 (23%)	0,87 [0,6; 1,26]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
Ciężkie infekcje	30/486 (6%)	16/239 (7%)	0,92 [0,49; 1,72]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd

SAE z podziałem na zdarzenia w badaniu ORATORIO

Tabela 32.

Ciężkie zdarzenia niepożądane u pacjentów biorących udział w badaniu ORATORIO. Wyniki dla punktu odcięcia w dniu 24 lipca 2015 r. [10]

Ciężkie zdarzenia niepożądane	PLC	OKR
Liczba pacjentów z SAE	53/239 (22,18%)	99/486 (20,37%)
Zaburzenia naczyniowe		
Zakrzepica żył głębokich	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zgorzel sucha	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Niewydolność obwodowego krążenia tętniczego	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Żylak	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Nowotwór złośliwy przewodu piersiowego	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)*
Gruzołak szyjki macicy	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Nowotwór podstawnokomórkowy skóry	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Łagodny nowotwór pochwy	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Rak piersi	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Chrzęstniak	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Rak śluzówki macicy	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Inwazyjny rak piersi	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Nowotwór płuca	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Złośliwy włóknisty mięsak histocytny	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Przerzutowy rak trzustki	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Łagodny guz przytarczycowy	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Choroba Rosai-Dorfmana	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Mięśniak macicy	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na leki	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zaburzenia chodu	1/239 (0,42%)	2/486 (0,41%)
Obrzęk zewnętrzny	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)*

Ciężkie zdarzenia niepożądane	PLC	OKR
Astenia	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Nietolerancja leków	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zmęczenie	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zaburzenia psychiczne		
Próby samobójcze	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)
Depresja z tendencjami samobójczymi	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Wyobrażenia samobójcze	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Polip szyjki macicy	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Krwotok maciczny	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Torbiel jajnika	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Wypadnięcie macicy	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Reakcje związane z infuzją	0/239 (0,00%)	5/486 (1,03%)**
Złamanie kości udowej	2/239 (0,84%)	1/486 (0,21%)
Złamanie kostki	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)
Zerwanie ścięgna	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)
Złamanie kończyny górnej	1/239 (0,42%)	1/486 (0,21%)
Złamanie szyjki kości udowej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Złamanie kości strzałkowej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Złamanie biodra	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zwichnięcie stawu	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Złamanie kręgu lędźwiowego	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Wielokrotne złamanie	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Przedawkowanie	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zespół popunkcyjny	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Krwiomocz	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Gorączka pooperacyjna	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Perforacja jelita	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Złamanie kości promieniowej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Wypadek drogowy	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Krwiak podtwardówkowy	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Złamanie kości piszczelowej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Reakcja toksyczna na różne składniki preparatu	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zaburzenia serca		
Zawał serca	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)

Ciężkie zdarzenia niepożądane	PLC	OKR
Migotanie przedsionków	1/239* (0,42%)	0/486 (0,00%)
Tachykardia sinusoidalna	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Tachykardia	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Anemia	1/239 (0,42%)*	1/486 (0,21%)
Agranulocytoza	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Gorączka neutropeniczna	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Anemia mikrocytarna	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Duszności	1/239 (0,42%)*	1/486 (0,21%)
Przewlekły bronchit	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Aspiracyjne zapalenie płuc	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zator tętnicy płucnej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Rzut stwardnienia rozsianego	2/239 (0,84%)*	5/486 (1,03%)*
Napad padaczkowy	2/239 (0,84%)	1/486 (0,21%)
Omdlenie	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)*
Nerwoból nerwu trójdzielnego	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)
Zawroty głowy	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Epilepsja	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Krwotok wewnątrzczaszkowy	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Ból głowy	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Migrena	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Stwardnienie rozsiane	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Spastyczność mięśni	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zapalenie nerwu wzrokowego	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Napad padaczkowy wtórnie uogólniony	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Rwa kulszowa	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zjawisko Uhthoffa (chwilowe zaburzenie widzenia)	1/239 (0,42%)*	0/486 (0,00%)
Paraliż	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zaburzenia oka		
Katarakta	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Niedrożność jelita	2/239 (0,84%)	0/486 (0,00%)
Ostre zapalenie trzustki	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)

Ciężkie zdarzenia niepożądane	PLC	OKR
Ból podbrzusza	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Niedokrwiennie zapalenie jelita grubego	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Zaparcia	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Choroba Crohn'a	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Biegunka	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Krwawienie z wrzodu na dwunastnicy	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Kamienie kałowe	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Krwotok z wrzodu żołądka	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Krwotok z polipu w żołądku lub jelitach	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Uwięźnięta przepuklina pępkowa	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Kamica nerkowa	1/239 (0,42%)	2/486 (0,41%)
Zatrzymanie moczu	2/239 (0,84%)	1/486 (0,21%)
Białkomocz	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zwężenie cewki moczowej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Ostre zapalenie woreczka żółciowego	1/239 (0,42%)	1/486 (0,21%)*
Kamica żółciowa	1/239 (0,42%)	1/486 (0,21%)
Zwężenie dróg żółciowych	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Przewlekłe zapalenie woreczka żółciowego	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Uszkodzenie wątroby wywołane przez leki	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Rogowacenie słoneczne	1/239 (0,42%)*	0/486 (0,00%)
Świąd alergiczny	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból pleców	1/239 (0,42%)	4/486 (0,82%)
Uszkodzenie pierścienia rotatorów	1/239 (0,42%)	1/486 (0,21%)
Obniżenie zdolności do poruszania się	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Oslabienie mięśni	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Choroba zwyrodnieniowa stawów	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Ból kończyn	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zapalenie wielostawowe	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Rabdomioliza	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Odwodnienie	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Hiperglikemia	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Infekcje i zarażenia pasożytnicze		

Ciężkie zdarzenia niepożądane	PLC	OKR
Zapalenie płuc	2/239* (0,84%)	6/486 (1,23%)*
Zakażenie przewodów moczowych	2/239 (0,84%)	5/486 (1,03%)*
Posocznica moczopochodna	3/239 (1,26%)*	2/486 (0,41%)*
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)*
Zapalenie oskrzeli	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)*
Zapalenie tkanki łącznej	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)*
Zakaźne zapalenie okrężnicy	1/239 (0,42%)	1/486 (0,21%)*
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0/239 (0,00%)	2/486 (0,41%)*
Ropień kończyny	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Ropień powieki	1/239 (0,42%)*	0/486 (0,00%)
Perforowane zapalenie wyrostka robaczkowego	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Infekcyjne zapalenie stawów	1/239 (0,42%)*	0/486 (0,00%)
Bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Odoskrzelowe zapalenie płuc	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Infekcyjne zapalenie kaletki maziowej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Zapalenie uchyłka	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Róża	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Grypa żołądkowa	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Infekcja żołądkowo-jelitowa	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Wirusowe zapalenie wątroby	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Liszaj	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zakaźna torbiel skóry	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Zapalenie sutka	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	1/239 (0,42%)*	0/486 (0,00%)
Sepsa neutropeniczna	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Choroby zapalenie okolicy miednicznej	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Zapalenie otrzewnej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Zapalenie tkanki łącznej	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)
Wstrząs septyczny	1/239 (0,42%)*	0/486 (0,00%)
Zapalenie zatok	1/239 (0,42%)	0/486 (0,00%)
Infekcja wirusowa	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*
Wirusowe zapalenie osierdzia	0/239 (0,00%)	1/486 (0,21%)*

* w tym jeden przypadek uznany za związany z terapią; ** wszystkie uznane za związane z terapią; *** 4 przypadki związane z terapią.

ANEKS C.

C.1. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 33.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	de Seze 2016c	Rodzaj publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ORATORIO (abstrakt). Brak nowych wyników.	Patient-reported outcomes in the phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO study of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis	<i>Multiple Sclerosis</i> 2016; 22(S3):677.
2.	de Seze 2016b	Metodyka	Analiza łączna 3 badań	Infusion-related reactions with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis	<i>Multiple Sclerosis</i> 2016; 22:351–352
3.	Giovannoni 2016	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ORATORIO (abstrakt). Brak nowych wyników.	An exploratory analysis of 12-and 24-week composite confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial.	<i>Multiple Sclerosis</i> 2016; 22:371–372
4.	Giovannoni 2017	Rodzaj publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ORATORIO (abstrakt). Brak ocenianych punktów końcowych.	An exploratory analysis of the risk of being restricted to wheelchair in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial.	<i>European Journal of Neurology</i> 2017; 24:494
5.	Kappos 2017a	Metodyka	Analiza łączna 3 badań	Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis	<i>Neurology</i> 2017; 88(16)
6.	Kappos 2017b	Rodzaj publikacji	Publikacja dodatkowa (abstrakt) do badania ORATORIO. Analiza dla różnych definicji CPD	Impact of ocrelizumab on reducing more severe disability progression in primary progressive multiple sclerosis.	<i>European Journal of Neurology</i> . 2017; 24:44
7.	Kuhelj 2016	Rodzaj publikacji	Publikacja dodatkowa (abstrakt) do badania ORATORIO. Brak wyników	Open-label phase III extension studies to evaluate the long-term safety and efficacy of ocrelizumab in relapsing MS and primary progressive MS	<i>European Journal of Neurology</i> . 2016; 23:200
8.	Maciejowski 2015	Metodyka	Praca poglądowa	Anti-CD20 monoclonal antibody in multiple sclerosis therapy: The results of phase 3 clinical studies on relapsing and primary progressive multiple sclerosis	<i>Aktualności neurologiczne</i> 2015; 15(3):150-154

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
9.	Miller 2017	Metodyka	Publikacja dodatkowa (abstrakt) do badania ORATORIO. Wyniki w podgrupach pacjentów z CDP12 i bez.	The association between confirmed disability progression and patient-reported fatigue in PPMS Patients in the ORATORIO study.	<i>Neurology</i> 2016; 88(16)
10.	Montalban 2016a	Rodzaj publikacji	Publikacja dodatkowa (abstrakt) do badania ORATORIO. Brak wyników	Internal consistency and construct validity of patient-reported outcomes in primary progressive multiple sclerosis	<i>Value in health</i> 2016; 19:A436
11.	Montalban 2016c	Rodzaj publikacji	Publikacja dodatkowa (abstrakt) do badania ORATORIO. Brak nowych wyników	Infusion-related reactions in the Phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO study of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis (PPMS)	<i>European Journal of Neurology</i> 2016; 23:410
12.	Montalban 2017	Metodyka	Analiza post-hoc	Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial	<i>European Journal of Neurology</i> . 2017; 24:576
13.	Rammohan 2017	Metodyka	Analiza łączna 3 badań	Infections and serious infections with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis.	<i>Multiple Sclerosis</i> 2017; 23:31–32
14.	Riederer 2017	Rodzaj publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ORATORIO (abstrakt). Brak wyników.	Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis	<i>Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie</i> 2017; 18(1):30-31
15.	Wolinsky 2016a	Rodzaj publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ORATORIO (abstrakt). Brak wyników.	Baseline assessment of fatigue and health-related quality of life in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO study	<i>Multiple Sclerosis</i> 2016; 22:676-677.
16.	Wolinsky 2016b	Metodyka	Publikacja dodatkowa (abstrakt) do badania ORATORIO. Wyniki z podgrupach pacjentów z G+, G-	Efficacy of ocrelizumab in patients with primary progressive MS with and without T1 gadolinium-enhancing lesions at baseline in a Phase III, placebo-controlled trial	<i>European Journal of Neurology</i> 2016; 23:456
17.	Wolinsky 2017c	Metodyka	Dupl kat do publikacji Wolinsky 2017a	Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO Trial	<i>Neurology</i> 2017; 88(16)

C.2. Badania kliniczne w toku

Tabela 34.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
clinicaltrials.gov / clinicaltrialsregister.eu					
NCT02807285 Expanded Access Program for Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis	Typ: expanded access Etap: zakończone	Dorośli (18–55 lat) z PPMS, z potwierdzoną obecnością prążków oligoklonalnych w CSF lub podwyższonym indeksem IgG; oraz z niesprawnością ocenioną na 2 do 6,5 pkt w skali EDSS	bd	OKR	06.2016 / 09.2017 Genentech, Inc
NCT02688985 // EudraCT Number2015-004616-37 Study to Explore the Mechanism of Action of Ocrelizumab and B-Cell Biology in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) or Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS)	Typ: nRCT ^a Etap: w fazie rekrutacji	Dorośli (18–55 lat) z PPMS lub RRMS z potwierdzoną obecnością prążków oligoklonalnych w CSF lub podwyższonym indeksem IgG; oraz z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, z czas od diagnozy < 10 lat ^a	104 ^b	OKR	04.2016 / 09.2018 Genentech, Inc
NCT03523858 A Study to Evaluate Ocrelizumab Treatment in Participants With Progressive Multiple Sclerosis (CONSONANCE)	Typ: jednoramienne Etap: w fazie rekrutacji	Dorośli (18–65 lat) z PPMS, z czasem trwania choroby od pojawienia się objawów choroby ≤10 lat, lub ≤15 lat przy wyjściowej rozszerzonej skali statusu niesprawności (EDSS) ≤5,0 i 15 lat, przy wyjściowej skali EDSS>5,0 oraz z niesprawnością ocenioną na ≤6,5 pkt w skali EDSS w screeningu	600	OKR	05.2018 / 10. 2024

a) wymieniono tylko kryteria specyficzne dla PPMS.

b) Zarówno RRMS jak i PPMS.

ANEKS D.

D.1. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 35.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 36.
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.

D.2. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 37.
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 (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja (przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup).

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
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 obarczone 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 zabezpieczowania).
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.
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 obciążony jest błędem wykonania.
Niejasne / nieznanne	<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.
ZAŚLEPIENIE 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 obciążony jest błędem detekcji.

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
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.
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	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ Błędy nieuwzględnione powyżej.	
Niskie	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Wysokie	Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.: <ul style="list-style-type: none">• Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;• Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;• Inne.
Niejasne / nieznane	Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak: <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.

D.3. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

Tabela 38.
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) [17]	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, vitalność. W sumie 36 pytań, średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wynik końcowy. Skala 0–100 (100 – najwyższy możliwy wynik)	4,2 ^a	rosnący	Populacja: Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym w różnym stadium zaawansowania choroby (1 badanie) Wyniki: Przeprowadzone analizy wskazują znaczną przydatność skali do oceny progresji stwardnienia rozsianego, jednakże jej dokładność może być niższa w przypadku osób z wysokim stopniem niesprawności. Wykazano, że w przypadku oceny zdrowia fizycznego (domeny PF – ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego oraz RP – wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne) uzyskane wyniki wskazują gorszy niż w rzeczywistości stan zdrowia pacjentów. Dlatego też zalecana w przypadku stosowania skali u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zalecana jest ostrożność. [32]
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 testów.	1	malejący (test T25FW - ocena sprawności kończyn dolnych, test 9HPT – ocena sprawności manualnej) rosnący (test PASAT - ocena funkcji poznawczych)	Populacja: Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym w różnym stadium zaawansowania choroby (14 ^b badań) Wyniki: Badania wskazują na silną korelację wyników oceny dla skal MSFC i EDSS. Ocena na podstawie skali MSFC jest też dodatnio skorelowana z częścią skali SF-36 służącą do oceniającej stan psychiczny pacjentów. Ważnym komponentem skali mającym duże znaczenie dla oceny progresji jest test zdolności do poruszania się (T25FWT), oceniający szybkość przejścia dystansu 7,6 m. Wadą skali w przypadku jej kolejnego stosowania jest możliwość uczenia się testów przez pacjentów, co obniża obiektywność oceny. [33]

Skala	Opis skali	MICD	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z MS
EDSS	<p>Skala oceny niepełnosprawności</p> <p>Skala odnosi się do ośmiu obszarów funkcjonalnych: piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, zmysłowego, odbytncy i pęcherza moczowego, wzrokowego, psychicznego i kategorii „inne”. Ocena dotyczy również zdolności poruszania się.</p> <p>Skala 0-10 (10-najwyższy możliwy wynik)</p>	0,5	malejący	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym w różnym stadium zaawansowania choroby (21 badań)^a</p> <p>Wyniki:</p> <p>Ocena na podstawie skali EDSS jest silnie skorelowana z oceną dokonaną przy użyciu skali SF-36, słabsza korelacja występuje natomiast w przypadku porównania z indeksem ambulatoryjnym oraz wynikiem badania MRI. Skala EDSS posiada ograniczoną czułość w odniesieniu do oceny progresji niesprawności. Większa dokładność oceny dotyczy pacjentów z mniejszym stopniem zaawansowania choroby ($\leq 5,5$ pkt). Pomimo ograniczeń skala ta jest powszechnie stosowana do określania stopnia niesprawności pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. [33]</p>
MSIF	<p>Skala ta składa się z 21 pozycji i jest narzędziem do ustalenia wpływu zmęczenia na trzy wymiary jakości życia. Część I zawiera 9 pytań odnoszących się do subiektywnej oceny wpływu zmęczenia na funkcjonowanie fizyczne (Physical MFIS, Ph-MFIS). W części II pacjent odpowiada na 10 pytań odnoszących się do wpływu zmęczenia na funkcje poznawcze (Cognitive MFIS, C-MFIS), natomiast na część III składają się 2 pytania określające funkcje psychosocjalne (Psychosocial MFIS, Ps-MFIS).</p> <p>Odpowiadając na pytania pacjent określa częstotliwość występowania poszczególnych zdarzeń odnoszących się do zmęczenia w okresie ostatnich 4 tygodni. Odpowiedź na każde z pytań oceniana jest w skali od 0 do 4 punktów. Wyższa liczba punktów wskazuje na bardziej nasilony wpływ zmęczenia. Za część I kwestionariusza pacjent może otrzymać 36 punktów, za II – 40 punktów, a za III – 8 punktów. Maksymalny wynik to 84 punkty. Skala jest modyfikacją Skali Oceny Stopnia Zmęczenia (Fatigue Severity Scale, FSS). [1–3]</p>		malejący	bd

MICD - minimalnie istotna klinicznie różnica; a) dotyczy tylko badań z walidacją, w sumie w przeglądzie uwzględniono 54 badania; a) dotyczy tylko badań z walidacją, w sumie w przeglądzie uwzględniono 66 badań.

D.4. 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 kilku innych UF w stopniu wyższym niż niewielki (2 pkt w 1 lub 2 UF, 3 pkt w 2 UF, 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 kilku 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).

Liczba punktów	Opis
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/polykania (> 4 pkt w prawie wszystkich FU).
10.0	Zgon spowodowany MS

UF – układ funkcjonalny

D.5. Skala MFIS

Tabela 39.
Kwestionariusz do skali MFIS [34]

Kategoria	Nigdy	Rzadko	Czasami	Często	Prawie zawsze
1. Byłem mniej uważny	0	1	2	3	4
2. Miałem trudności w skupieniu uwagi przez dłuższy czas	0	1	2	3	4
3. Byłem niezdolny do jasnego myślenia	0	1	2	3	4
4. Byłem niezadarny, nieskoordynowany	0	1	2	3	4
5. Zapominałem	0	1	2	3	4
6. Musiałem popędzać sam siebie podczas aktywności fizycznej	0	1	2	3	4
7. Byłem mniej zmotywowany do zrobienia czegoś, co wymaga wysiłku fizycznego	0	1	2	3	4
8. Byłem mniej zmotywowany do brania udziału w aktywnościach społecznych / kontaktach z ludźmi	0	1	2	3	4
9. Miałem ograniczoną zdolność do wykonywania czynności / przebywania poza domem	0	1	2	3	4
10. Miałem trudności podczas trwającego dłuższy czas wysiłku fizycznego	0	1	2	3	4
11. Miałem trudności z podejmowaniem decyzji	0	1	2	3	4

Kategoria	Nigdy	Rzadko	Czasami	Często	Prawie zawsze
12. Byłem mniej zmotywowany do wykonywania czynności wymagających myślenia	0	1	2	3	4
13. Moje mięśnie stały się słabsze	0	1	2	3	4
14. Czuję dyskomfort psychiczny	0	1	2	3	4
15. Miałem trudności w kończeniu czynności wymagających myślenia	0	1	2	3	4
16. Miałem trudności w porządkowaniu swoich myśli w czasie wykonywania czynności w domu lub w czasie pracy	0	1	2	3	4
17. Miałem obniżoną zdolność do jednoczesnego wykonywania więcej niż 1 czynności wymagającej wysiłku fizycznego	0	1	2	3	4
18. Zacząłem wolniej myśleć	0	1	2	3	4
19. Miewałem problemy z koncentracją	0	1	2	3	4
20. Ograniczyłem moją aktywność fizyczną	0	1	2	3	4
21. Potrzebowałem częstszego lub dłuższego niż wcześniej odpoczynku	0	1	2	3	4