

ANALIZA KLINICZNA



OKRELIZUMAB (OCREVUS®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 16 grudnia 2020 roku

W dniu 17 maja 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.20.2021.MPK.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	15
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	18
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	18
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	18
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	19
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	19
2.5. Ekstrakcja danych	20
2.6. Analiza statystyczna.....	21
2.6.1. Porównanie bezpośrednie.....	21
2.6.2. Porównanie pośrednie	21
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	24
3.1. Przeszukanie dla okrelizumabu	24
3.2. Przeszukanie przeprowadzone w celu porównania sieciowego okrelizumabu z komparatorami	25
4. CHARAKTERYSTYKA I ANALIZA HOMOGENICZNOŚCI BADAŃ	28
4.1. Charakterystyka badań klinicznych dla okrelizumabu	28
4.2. Analiza homogeniczności badań	29
4.2.1. Metodyka	30
4.2.2. Wiarygodność metodyczna badań	31
4.2.3. Populacja	33
4.2.4. Punkty końcowe	36
4.2.5. Podsumowanie	41
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	42
5.1. Porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC	42

5.1.1.	Progresja niesprawności MS.....	42
5.1.2.	Rzuty choroby.....	43
5.1.3.	Brak aktywności choroby.....	44
5.1.4.	Zmiany w obrazie MRI.....	45
5.1.5.	Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny.....	46
5.1.6.	Zdarzenia niepożądane.....	47
5.1.7.	Ocena SF-36.....	49
5.1.8.	Ocena funkcjonowania pacjenta.....	50
5.2.	Porównanie pośrednie OKR z komparatorami.....	51
5.2.1.	CDP12.....	51
5.2.2.	CDP24.....	53
5.2.3.	Rzuty choroby.....	54
5.2.4.	Zaprzestanie terapii z powodu AE.....	56
5.2.5.	Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny.....	57
5.2.6.	SAE.....	58
5.2.7.	Podsumowanie wyników porównania sieciowego.....	59
5.3.	Długoterminowe stosowanie okrelizumabu.....	61
5.3.1.	Skuteczność terapii.....	61
5.3.2.	Bezpieczeństwo terapii.....	66
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	68
6.1.	Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa.....	68
6.2.	Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO.....	70
6.3.	Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL.....	73
7.	OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....	81
8.	WNIOSKI.....	89
9.	OGRANICZENIA.....	91
10.	DYSKUSJA.....	92
11.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	96
12.	BIBLIOGRAFIA.....	97
13.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	104
13.1.	Tabele.....	104
13.2.	Wykresy.....	105
13.3.	Rysunki.....	106

Indeks skrótów

AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (<i>American Academy of Neurology</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczna częstość rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
bd	Brak danych
CDP	Utrwalona progresja niesprawności (<i>Confirmed Disability Progression</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-Modifying Therapies</i>)
DMF	Fumaran dimetylu (<i>Dimethyl fumarate</i>)
EAN	Europejska Akademia Neurologii (<i>European Academy of Neurology</i>)
ECTRIMS	Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozsianego (<i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niesprawności 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>)
GA	Octan glatirameru (<i>glatiramer acetate</i>)
Gd	Gadolin
Gd+	Gadolino zależne (np. zmiany)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Ryzyko względne (<i>Hazard ratio</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IFNB	Interferon-beta
IFNB-1a-IM	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (<i>Intramuscular interferon beta 1a</i>)
IFNB-1a-SC	Interferon beta 1a podawany podskórnie (<i>Subcutaneous interferon beta 1a</i>)
IFNB-1b-SC	Interferon beta 1b podawany podskórnie (<i>Subcutaneous interferon beta 1a</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response System</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MedDRA	Międzynarodowy Słownik Terminologii Medycznej (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
MSFC	Złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsianym (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
MTC	Mieszane porównanie pośrednie (<i>Mixed treatment comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NEDA	Brak aktywności choroby (<i>No evidence of disease activity</i>)
NEPAD	Brak dowodów na progresję lub aktywność choroby (<i>No evidence of progression or active disease</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NMSS	Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (<i>National Multiple Sclerosis Society</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Nieistotny statystycznie (<i>not significant</i>)
OI	Okres interwencji
OKR	Okrelizumab
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
Peg-IFNB-1a	Pegylowany interferon beta 1a
PLC	Placebo
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
QD	Raz na dobę (<i>fac. quaque die</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
ReR	Iloraz częstości (<i>Rate ratio</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SF-36	Skrócony kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>36-Item Short-Form Health Survey</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
TERI	Teryflunomid
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted mean difference</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa okrelizumabu (OKR) stosowanego jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego 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). W toku prac przeprowadzono 2 przeszukania:

- pierwsze ukierunkowane było na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających porównanie okrelizumabu z komparatorami, a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla okrelizumabu,
- [REDAKTOWANE] w ramach analizy klinicznej dokonano aktualizacji powyższego przeglądu.

■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Przeszukanie dla okrelizumabu

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków, zidentyfikowano łącznie 2020 pozycji bibliograficznych, w tym powtarzające się publikacje. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1619 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 133 pozycje bibliograficzne. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły:

- 2 badania randomizowane OPERA I, II wraz z ich przedłużeniami,
- 9 przeglądów systematycznych dotyczących oceny OKR w terapii RRMS.

Przeszukanie przeprowadzone w celu porównania sieciowego (MTC) okrelizumabu z komparatorami

W wyniku aktualizacji przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3588 publikacji, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 47 pozycji bibliograficznych. W ramach przeprowadzonej aktualizacji kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie RCT (Boiko 2018). [REDAKTOWANE]

Charakterystyka badań klinicznych

Badania dla okrelizumabu – porównanie bezpośrednie

Zidentyfikowano 2 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy (OPERA I i OPERA II) porównujące OKR z interferonem beta 1a podawanym podskórnie (IFNB-1a-SC). Łącznie zrandomizowano 1656 pacjentów, w tym 821 w badaniu OPERA I oraz 835 w badaniu OPERA II. W badaniach uczestniczyli pacjenci uprzednio nieleczeni oraz leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT), przy czym odsetek pacjentów niepoddanych wcześniej terapii DMT w badaniu OPERA I wynosił 72,5% a w badaniu OPERA II – 74%. Najczęściej stosowaną uprzednio terapią był IFNB podawany u 20% chorych z badania OPERA I oraz GA u 19% z badania OPERA II. Poza 2-letnią fazą randomizowaną, badania OPERA obejmowały również otwartą fazę przedłużenia, w ramach której wszyscy pacjenci stosowali OKR. Aktualnie dostępne są wyniki skumulowane skuteczności dla 4,5-rocznego przedłużenia badań OPERA (tj. dla 6,5-rocznego okresu od momentu randomizacji do badań) oraz skumulowane wyniki bezpieczeństwa dla 7-letniego okresu obserwacji.

Badania zidentyfikowane w celu porównania sieciowego okrelizumabu z komparatorami

Włączono 24 badania, z których jedno badanie (Boiko 2018) zostało zidentyfikowane w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego z 2017 roku. Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Większość prac miały podwójne zaślepienie (wyjątek stanowiły 3 badanie z pojedynczym zaślepieniem i 1 badanie otwartej próby). Tylko 6 prac przeprowadzono na małych liczebnie próbach (<100 pacjentów). W 6 pracach włączano pacjentów uprzednio nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT). W większości badań dopuszczano jednak stosowanie DMT, a odsetek osób wcześniej leczonych wahał się od 6% do 42%. W pracach, w których podano informacje o rodzaju stosowanych leków, największy udział miały IFNB oraz GA. Okres interwencji w większości prac wynosił 24–36 miesięcy, w 6 pracach był krótszy i wynosił 12 miesięcy.

Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie

Wyniki badań klinicznych (OPERA I i OPERA II) wskazują, że OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC znamienne statystycznie:

- zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tyg. (HR = 0,60 [0,45; 0,81]), a także przez 24 tygodnie (HR = 0,60 [0,43; 0,84]),
- zwiększa odsetek pacjentów z utrwaloną poprawą stopnia niesprawności w 12. tyg. (OR = 1,41 [1,05; 1,88]),
- redukuje średnioroczną częstość rzutów (ReR = 0,53 [0,44; 0,66]),
- zwiększa odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby (NEDA, OR = 2,06 [1,65; 2,57]),
- zwiększa szansę przeżycia bez objawów aktywnej choroby (NEPAD, OR = 2,45 [1,98; 3,03]) oraz szansę przeżycia bez objawów aktywnej choroby i progresji (OR = 2,35 [1,87; 2,95]),
- eliminuje zmiany Gd+ w obrazie T1 (ReR = 0,05 [0,03; 0,08]),
- zmniejsza liczbę nowych i powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2 (ReR = 0,23 [0,17; 0,30]) MRI, a także wpływa na mniejsze zmiany w objętości mózgu (WMD = 0,14 [0,05; 0,24]),
- zmniejsza odsetek pacjentów zaprzestających leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (OR = 0,54 [0,41; 0,71]),

- poprawia jakość życia w aspekcie fizycznym (WMD = 0,92 [0,14; 1,71]) oraz funkcjonowanie ogólne pacjentów (MD = 0,08 [0,02; 0,14]) tj. istotną poprawę w zakresie funkcjonowania kończyn górnych, dolnych oraz funkcji poznawczych.

Co istotne, analiza warstwowa wykazała, że efekty terapeutyczne były niezależne od rodzaju wcześniejszego leczenia i dotyczyły w analogicznym stopniu zarówno podgrupy uprzednio nieleczonej DMT, jak i podgrupy leczonej DMT (głównie GA i IFNB). Ponadto, w analizie warstwowej wykazano, że największe korzyści odnosili pacjenci ze zmianami demielinizacyjnymi w obrębie mózgu, ale cechujący się stosunkowo niewielką niesprawnością (EDSS), co w dużej mierze odpowiada populacji docelowej, czyli pacjentów leczonych aktualnie w ramach programu lekowego B.29.

Analiza dotycząca skuteczności OKR obejmująca przedłużenie badań OPERA I i OPERA II wykazała, że w 6 roku stosowania OKR CDP24 stwierdzono u 19% pacjentów stosujących od początku OKR i u 24%, którzy po 2 latach stosowania IFNB 1a SC rozpoczęli terapię OKR. W przypadku najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. 6,5 roku CDP48 stwierdzono u 16% stosujących od początku OKR i u 20% pacjentów, którzy początkowo stosowali IFNB 1a SC. Długoterminowe stosowanie OKR lub zmiana leczenia z IFNB 1a-SC na OKR przyczyniło się do postępującej redukcji ARR oraz zwiększenia odsetka pacjentów z brakiem aktywności choroby (65% i 55% pacjentów z NEDA stosujących OKR przez odpowiednio 5 i 3 lata), a także redukcji częstości występowania zmian w obrazie MRI.

Porównanie pośrednie

Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w modelu stałym wykazano istotną statystycznie przewagę OKR zakresie:

- redukcji ryzyka wystąpienia CDP12 w porównaniu z:
 - DMF (HR = 0,57 [0,35; 0,95]),
 - IFNB-1a-SC (HR = 0,60 [0,45; 0,81]),
 - IFNB-1a-IM (HR = 0,52 [0,33; 0,80]),
 - IFNB-1b-SC (HR = 0,49 [0,29; 0,82] ,
 - GA (HR = 0,49 [0,30; 0,81]),
 - TERI (HR = 0,55 [0,34; 0,90]),
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia CDP24 w porównaniu z:
 - IFNB-1a-SC (HR = 0,60 [0,43; 0,84]),
- redukcji rocznej częstości rzutów w porównaniu z:
 - DMF (ReR = 0,73 [0,57; 0,92]),
 - IFNB-1a-SC (ReR = 0,53 [0,46; 0,62]),
 - IFNB-1a-IM (ReR = 0,44 [0,36; 0,54]),
 - IFNB-1b-SC (ReR = 0,53 [0,42; 0,65]),
 - peg-IFNB-1a (ReR = 0,57 [0,42; 0,77]),
 - GA (ReR dawka 20 mg = 0,55 [0,45; 0,67]; ReR dawka 40 mg = 0,56 [0,43; 0,73])
 - TERI (ReR = 0,55 [0,44; 0,68]).
- zwiększenia szansy pozostania wolnym od rzutu choroby w porównaniu z:
 - DMF (OR = 2,04 [1,41; 2,96])
 - IFNB-1a-SC (OR = 2,05 [1,63; 2,60]),

- IFNB-1a-IM (OR = 3,13 [2,29; 4,32]),
- IFNB-1b-SC (OR = 2,29 [1,60; 3,29]),
- peg-IFNB-1a (OR = 2,38 [1,54; 3,69]),
- GA (OR dawka 20 mg = 2,30 [1,68; 3,16] / OR dawka 40 mg = 2,40 [1,60; 3,59])
- TER1 (OR = 2,62 [1,82; 3,80]).

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie

Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC wiązało się z istotnie statystycznie niższym prawdopodobieństwem występowania AE prowadzących do przerwania terapii (OR = 0,55 [0,35; 0,89]). Ponadto w grupie OKR niższe niż w grupie IFNB-1a-SC było prawdopodobieństwo wystąpienia:

- ciężkich infekcji i zarażeń (OR = 0,45 [0,22; 0,93]),
- bólu głowy (OR = 0,72 [0,54; 0,96])
- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (OR = 0,29 [0,23; 0,36]),
- objawów grypopodobnych (OR = 0,18 [0,12; 0,26])
- rumienia w miejscu podania (OR = 0,01 [0,001; 0,05])
- reakcji w miejscu podania (OR = 0,04 [0,01; 0,17]).

W grupie pacjentów leczonych OKR istotnie statystycznie częściej niż w ramieniu IFNB-1a-SC raportowano:

- infekcje ogółem (OR = 1,23 [1,01; 1,50]),
- infekcje lub zarażenie wg. klasyfikacji układów i narządów (OR = 1,28 [1,05; 1,55])
- infekcje górnych dróg oddechowych (OR = 1,52 [1,13; 2,03]),
- zapalenie nosogardzieli (OR = 1,53 [1,14; 2,06]),
- zakażenie wirusem z rodziny herpes (OR = 1,80 [1,12; 2,89]),
- urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (OR = 2,93 [2,34; 3,66]),
- odsetek pacjentów z przynajmniej jedną reakcją związaną z infuzją (ogółem OR = 4,87 [3,71; 6,39])

Porównanie pośrednie

Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w modelu stałym wykazano:

- znamienne statystycznie przewagę OKR w zakresie zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny oraz zaprzestania terapii z powodu AE w porównaniu z IFNB-1a-SC i peg-IFNB-1a (OR = 0,54 [0,41; 0,71]),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a DMF, IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, GA i TER1 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).

Wnioski końcowe

Okrelizumab stosowany u pacjentów z RRMS cechuje się wyższą skutecznością niż aktualny standard postępowania (tj. IFNB-1a-S.C.), przyczyniając się do zmniejszenia rocznej częstości rzutów, zwiększenia szansy pozostania wolnym od rzutu choroby, zwiększenia odsetka pacjentów bez utrwalonej progresji niesprawności, a także redukując liczbę i objętość zmian w OUN. Ponadto stosowanie OKR związane jest z redukcją odsetka pacjentów z jakąkolwiek oznaką aktywności choroby, poprawą jakości życia oraz poprawą ogólnego funkcjonowania pacjentów. Analiza w podgrupach wskazuje, że efekt uzyskany w populacji ogólnej badań OPERA jest spójny i dotyczy zarówno chorych rozpoczynających leczenie DMT od OKR, jak i wśród pacjentów,

którzy zmieniają terapię innym DMT na OKR. Co istotne dostępne wyniki wskazują na długoterminowe, trwające nawet 6,5 roku utrzymywanie się efektu terapeutycznego OKR.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że OKR jest opcją istotnie statystycznie skuteczniejszą od wszystkich analizowanych komparatorów uwzględnionych w programie lekowym B.29 tj. fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu beta-1a (podawanego podskórnie oraz domięśniowo), interferonu beta-1b, teryflunomidu i pegylowanego interferonu beta w zakresie redukcji średniej rocznej częstości rzutów oraz zwiększenia szansy na pozostanie wolnym od rzutu choroby, a od większości opcji w zakresie zahamowania progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni. Przeprowadzona w ramach porównania pośredniego analiza parametru SUCRA wykazała, że dla OKR uzyskano największe prawdopodobieństwo bycia terapią najskuteczniejszą (wartość SUCRA od 79% do 100%), przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

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

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) stosowanym jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

Tabela 1.
PICOS dla analiz dla leku okrelizumab stosowanego w terapii RRMS

Kryteria	Kryteria włączenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)¹”, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu aktualne kryteria diagnostyczne McDonald’a, będący w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko gadolino-zależne (GD+) lub • chorzy leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach programu lekowego B.29, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienia objawów niepożądanych, a bo ○ jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, a bo ○ w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> · 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub · 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach terapii, lub · więcej niż jednej nowej zmiany Gd (+), lub · więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2.
Interwencja	<p>Stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Okrelizumab

¹ Aktualnego zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku

Kryteria	Kryteria włączenia
Komparatory	<p>Stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumaran dimetylu 240 mg BID (DMF) • Interferon beta 1a podawany podskórnie 44 µg TIW (IFNB-1a-SC) • Interferon beta 1a podawany domięśniowo 30 µg QW (IFNB-1a-IM) • Interferon beta 1b podawany podskórnie 250 µg EOD (IFNB-1b-SC) • Pegylowany interferon beta 1a 125 mg q2w (peg-IFNB-1a) • Octan glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA) • Teryflunomid 14 mg QD (TERI)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Rzuty choroby oceniane jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Roczna częstość rzutów choroby (ARR) ○ Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby • Poziom niesprawności oceniany jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Progresa niesprawności utrwalona przez 12 tyg. (CDP12) ○ Progresa niesprawności utrwalona przez 24 tyg. (CDP24) ○ Utrwalona poprawa sprawności trwająca przez 12 tyg. ○ Potwierdzona akumulacja niesprawności (CDA) ○ Pogorszenie zależne od rzutu (RAW) ○ Progresa niezależna od występowania rzutu (PIRA) • Zmiany w obrazie MRI definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak zmian Gd+ w obrazie T1 ○ Brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 ○ Liczba zmian Gd+ w obrazie T1 ○ Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 ○ Liczba nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1 ○ Procentowa zmiana objętości mózgu • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD) • Jakość życia oceniona za pomocą skali SF-36 i ocena funkcjonowania pacjenta wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC) • Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek powodu i z powodu AE • Bezpieczeństwo terapii
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne o przynajmniej 48-tygodniowym okresie obserwacji, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

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.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej.

- **Etap I:** Pierwsze przeszukanie ukierunkowane była na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających porównanie okrelizumabu z komparatorami, a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla okrelizumabu (Tabela 2).
- **Etap II:** Dla ocenianej interwencji zidentyfikowano 2 badania RCT dotyczące porównania OKR z IFNB-1a-SC, w związku z tym porównanie z pozostałymi komparatorami przeprowadzono w sposób pośredni metodą MTC (ang. *mixed treatment comparison*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W celu jego uzupełnienia opracowanie zostało zaktualizowane (drugie przeszukanie źródeł informacji medycznej) w ramach prac nad niniejszą analizą kliniczną (Tabela 3).

Tabela 2.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla okrelizumabu

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	
<p>• Dorośli pacjenci z potwierdzonym klinicznie aktywnym RRMS</p> <p>W trakcie procesu selekcji badań do analizy poszukiwano badań odpowiadających populacji docelowej zgodnie z PICO (Rozdz.1.11.2 Tabela 1). Jednakże ze względu na ograniczoną jakość i ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji w populacji docelowej, do analizy włączono wszystkie badania dotyczące dorosłych pacjentów z RRMS, bez względu na stopień zaawansowania i uprzednie leczenie. Z uwagi na niewielkie różnice w kryteriach diagnostycznych na przestrzeni lat, do analizy włączano wszystkich pacjentów z klinicznie zdiagnozowanym RRMS, niezależnie od zastosowanych kryteriów diagnostycznych.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Postać MS pierwotnie postępująca • Postać MS wtórnie postępująca
Interwencja	
<p>Stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Okrelizumab (OKR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane
Komparatory	
<p>Stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumaran dimetylu (DMF) • Interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC) • Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM) • Interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC) • Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a) • Octan glatirameru (GA) • Teryflunomid (TERI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane
Punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> • Rzuty choroby oceniane jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Roczna częstość rzutów choroby (ARR) ○ Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby • Poziom niesprawności oceniany jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Progresa niesprawności utrwalona przez 12 tyg. (CDP12) ○ Progresa niesprawności utrwalona przez 24 tyg. (CDP24) ○ Utrwalona poprawa sprawności trwająca przez 12 tyg. ○ Potwierdzona akumulacja niesprawności (CDA) ○ Pogorszenie zależne od rzutu (RAW) ○ Progresa niezależna od występowania rzutu (PIRA) • Zmiany w obrazie MRI definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak zmian Gd+ w obrazie T1 ○ Brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 ○ Liczba zmian Gd+ w obrazie T1 ○ Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 ○ Liczba nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1 ○ Procentowa zmiana objętości mózgu • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD) • Jakość życia oceniona za pomocą skali SF-36 i ocena funkcjonowania pacjenta wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC) • Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek powodu i z powodu AE • Bezpieczeństwo terapii 	
	<ul style="list-style-type: none"> • X
Metodyka	
<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją o przynajmniej 48-tygodniowym okresie obserwacji, • badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji (np. seria przypadków, rejestr), • przeglądy systematyczne dla interwencji. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne, • Badania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi • Opisy pojedynczych przypadków

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne	
<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • Badania w postaci: <ul style="list-style-type: none"> ○ pełnotekstowych publikacji głównych, ○ raportów z badań klinicznych, a także doniesień konferencyjnych - wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • X

Tabela 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie ukierunkowane na identyfikację badań RCT do porównania sieciowego OKR z komparatorami

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z potwierdzonym klinicznie aktywnym RRMS. <p>W trakcie procesu selekcji badań do analizy poszukiwano badań odpowiadających populacji docelowej zgodnie z PICO (Rozdz.1.11.2 Tabela 1). Jednakże ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej, do analizy włączono wszystkie badania dotyczące dorosłych pacjentów z RRMS, bez względu na stopień zaawansowania i uprzednie leczenie. Z uwagi na niewielkie różnice w kryteriach diagnostycznych na przestrzeni lat, do analizy włączano wszystkich pacjentów z klinicznie zdiagnozowanym RRMS, niezależnie od zastosowanych kryteriów diagnostycznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Postać MS pierwotnie postępująca • Postać MS wtórnie postępująca
Interwencja	
<ul style="list-style-type: none"> • Okrelizumab (600 mg q6m) • Interferon beta 1a (podawany podskórnie (44 µg TIW) lub domięśniowo (30 µg QW)); • Interferon beta 1b (250 mcg EOD); • Pegylowany interferon beta 1a (125 mg q2w); • Octan glatirameru (20 mg QD, 40mg TIW); • Teryflunomid (14 mg QD); • Fumaran dimetylu (240 mg BID); 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane
Komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> • Włączano badania oceniające terapie wymienione powyżej (w sekcji „Interwencja”) względem placebo (PLC) lub między sobą. <p>Do analizy włączano tylko porównania, w których terapie w analizowanych ramionach stosowano zgodne z zarejestrowanym schematem dawkowania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane • Badania porównujące ze sobą wyłącznie różne dawki tego samego leku.
Punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> • Roczna częstość rzutów MS (ARR) • Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby • Progresa niesprawności utrwalona przez 12 tyg. (CDP12) • Progresa niesprawności utrwalona przez 24 tyg. (CDP24) • SAE • Zaprzestanie terapii z powodu AE • Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek powodu. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Metodyka badań	
<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne o okresie obserwacji co najmniej 48 tygodni • Badania zawierające porównania umożliwiające dokonanie przejść w metaanalizie sieciowej 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne • Opisy pojedynczych przypadków • Opracowania wtórne • Badania kliniczne bez randomizacji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne	
<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim • Badania w postaci publikacji pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> • X

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W obu etapach opisanych powyżej (Rozdz. 2.2) 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.

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji i komparatorów. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. 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 w etapie I została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■■■■■■■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie A [3].

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. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,

- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

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

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla okrelizumabu przeprowadzono w październiku 2020 roku i zaktualizowano w grudniu 2020 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie A [3].

Przeszukanie źródeł informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań z randomizacją do MTC przeprowadzono w październiku 2017 roku [2], a jego aktualizację HTAC przeprowadziło we wrześniu 2020 roku oraz w grudniu 2020 roku.

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

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR II [4].

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Narzędzie

służące do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowane przez The Cochrane Collaboration obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

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

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

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

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych dotyczących porównania bezpośredniego OKR z IFNB-1a-SC została przeprowadzona przez jednego analityka (█). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (█).

█ Ekstrakcję danych w ramach aktualizacji porównania pośredniego metodą MTC przeprowadził jeden analityk (█), natomiast poprawność ekstrakcji została zweryfikowana przez innego analityka (█).

2.6. Analiza statystyczna

2.6.1. Porównanie bezpośrednie

2.6.1.1. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

2.6.1.2. Porównanie bezpośrednie

Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (OR lub *Rate ratio*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD). Parametry zależne od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Podawano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniając dane dla populacji ITT, a w przypadku ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

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

2.6.2. Porównanie pośrednie

2.6.2.1. Zasada ogólna

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

Podstawą MTC jest model zależności statystycznych pomiędzy zmiennymi losowymi, obejmujący: ryzyko zdarzeń w grupie referencyjnej, efekt leczenia powodujący wzrost lub spadek ryzyka zdarzeń

oraz wpływ zdarzeń losowych na uzyskiwane wyniki. Dla zmiennych losowych przyjmuje się rozkłady *a priori* odpowiadające aktualnej wiedzy na temat zdarzeń uwzględnionych w analizie. Jeśli brak odpowiednich danych lub ich jakość jest niska, przyjmuje się zazwyczaj równomierny rozkład zmiennych losowych lub rozkład o wysokiej wariancji (tzw. rozkład nieinformacyjny), tzn. zakładający znaczną niepewność oszacowań dokonanych *a priori*. W trakcie symulacji dane z badań włączonych do MTC wpływają na rozkład zmiennych, kształtując rozkład *a posteriori*.

2.6.2.2. Model statystyczny

W niniejszej analizie korzystano ze standardowych modeli MTC opublikowanych przez NICE [5]. W zależności od typu ocenianego punktu końcowego wykorzystywano następujące modele:

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

2.6.2.3. Dane wejściowe

Dane typu czas do wystąpienia zdarzenia (CDP12, CDP24): Dla każdego z badań dane wejściowe do modelu obejmują:

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

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

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

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

Dane opisujące częstotliwość zdarzeń (ARR): Dla każdego z ramion poszczególnych badań dane wejściowe do modelu obejmują:

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

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

Dane dychotomiczne (odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby, SAE, zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny, zaprzestanie terapii z powodu AE): Dla każdego z ramion poszczególnych badań dane wejściowe do modelu obejmują:

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

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

2.6.2.4. Kryteria wyboru modelu

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

Wyboru właściwego modelu statystycznego w porównaniu pośrednim MTC dokonywano w oparciu o najniższą uzyskaną wartość parametru DIC.

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

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

2.6.2.5. Oprogramowanie

W niniejszej analizie korzystano ze standardowych modeli MTC opublikowanych przez NICE, które zaimplementowano do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayesowskich [5]. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie [3].

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Przeszukanie dla okrelizumabu

W wyniku przeszukania podstawowego i aktualizacyjnego obejmującego bazy informacji medycznej, strony internetowe towarzystw naukowych i strony producentów leków, zidentyfikowano łącznie 2020 pozycji bibliograficznych, w tym powtarzające się publikacje. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1619 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 133 pozycje bibliograficzne.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły:

- 2 badania randomizowane OPERA I, II wraz z ich przedłużeniami opisane w 35 publikacjach,
- 9 przeglądów systematycznych dotyczących OKR (Tabela 4, Rysunek 1).

Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej okrelizumabu przeprowadzonych w populacji docelowej analiz.

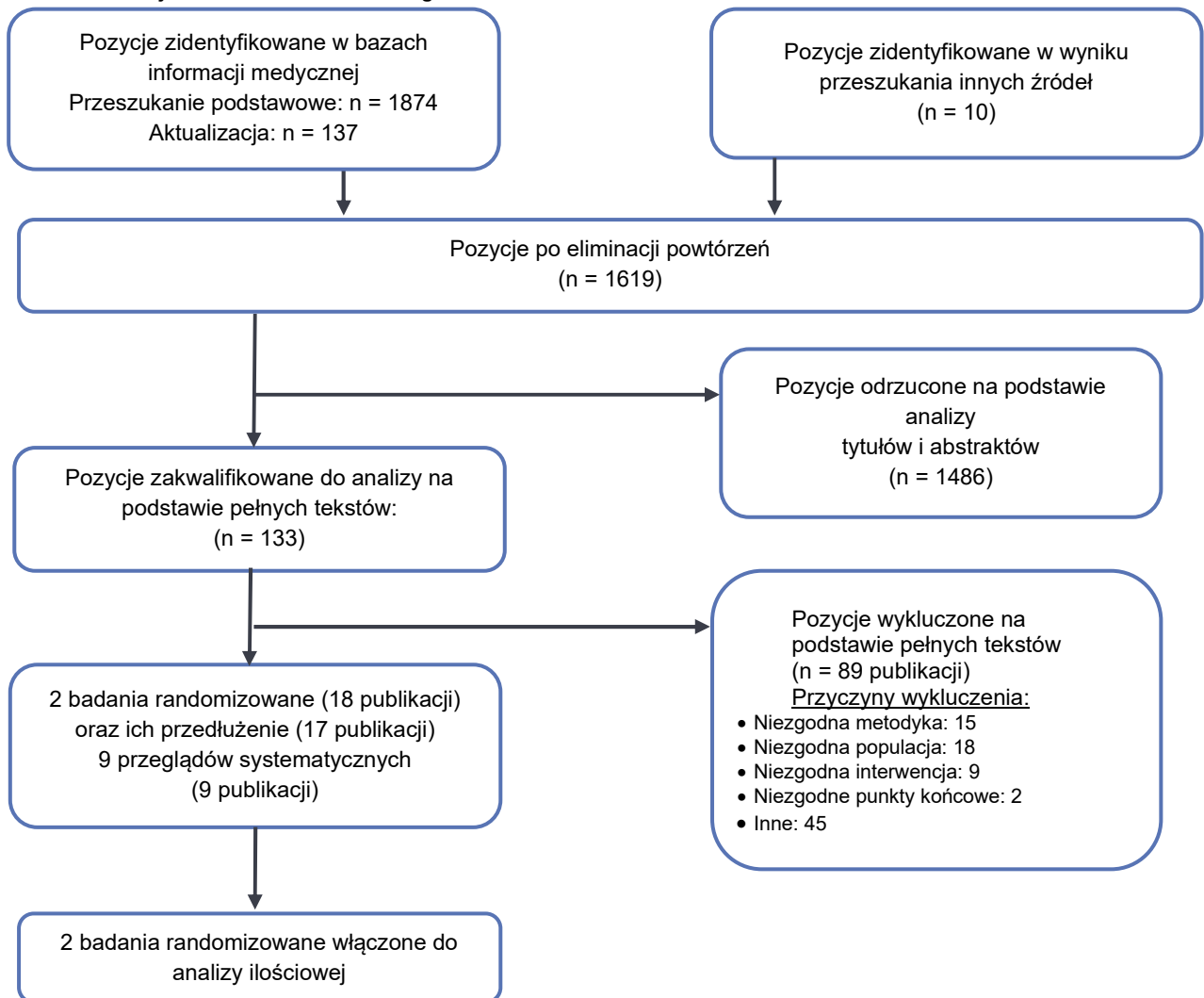
Zidentyfikowane badania OPERA I, OPERA II stanowiły próby kliniczne porównujące terapię okrelizumabem z jednym z komparatorów stanowiącym przedmiot analiz HTA – interferonem beta 1a stosowanym podskórnym. Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję względem pozostałych komparatorów konieczne stało się przeprowadzenie wnioskowania pośredniego w oparciu o przegląd systematyczny źródeł informacji medycznej (Rozdz. 3.2).

Tabela 4.
Badania dla OKR spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej

Rodzaj badania	Porównanie	Badania	Referencja
RCT	OKR vs IFNB-1a-SC	OPERA I, OPERA II	[6–23]
Przedłużenie RCT	OKR	OPERA I, OPERA II	[24–40]
	OKR vs inne DMT	Deleu 2016	[41]
	OKR i inne DMT vs PLC	Giovannoni 2020	[42]
	OKR vs inne DMT	Siddiqui 2017	[43]
	OKR vs inne DMT	Li 2019	[44]
Przegląd systematyczny	OKR vs inne DMT	Lucchetta 2019	[45]
	OKR vs inne DMT	Lucchetta 2018	[46]
	OKR vs inne DMT	McCool 2019	[47]
	OKR vs inne DMT	Rae-Grant 2018	[48]
	OKR, OKR vs IFNB-1a-SC	Ng 2020	[49]

DMT – leki modyfikujące przebieg choroby

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dla okrelizumabu zgodnie z PRISMA



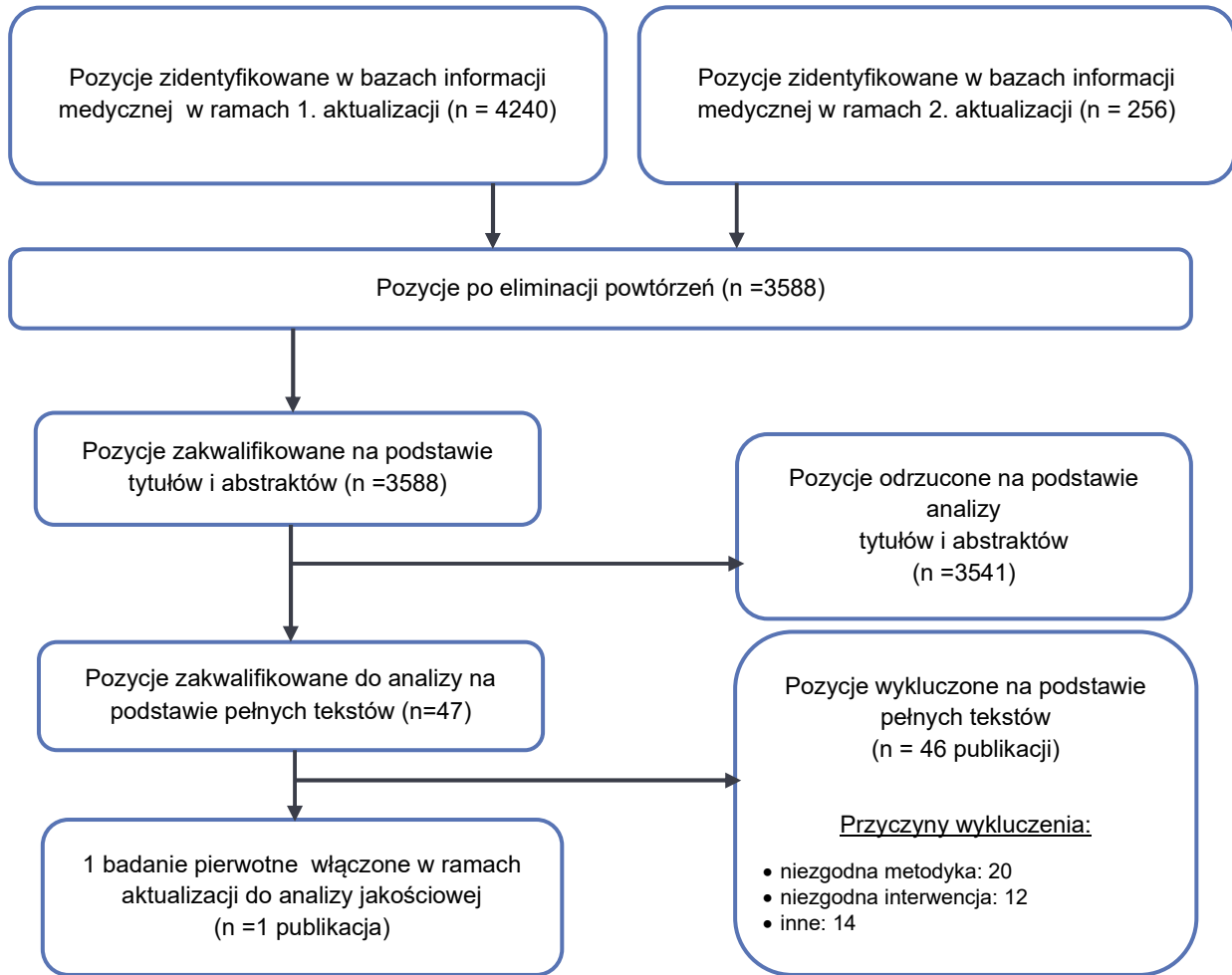
3.2. Przeszukanie przeprowadzone w celu porównania sieciowego okrelizumabu z komparatorami

W wyniku dwóch aktualizacji przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 4496 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 3588 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 47 pozycji bibliograficznych. W ramach przeprowadzonej aktualizacji kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie RCT Boiko 2018 (Rysunek 2).

Pozostałe 23 badania (Rysunek 3) włączono do analizy klinicznej i porównania pośredniego metodą MTC

Schemat selekcji badań klinicznych z przeszukania pierwotnego (w postaci diagramu) został przedstawiony w Aneksie stanowiącym odrębny załącznik do niniejszej analizy [3]. Łącznie do porównania pośredniego włączono 24 RCT (29 publikacji, Tabela 5).

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych z randomizacją do MTC zgodnie z PRISMA (aktualizacja przeszukania z 2017 roku)*



Rysunek 3.
Schemat selekcji badań do porównania pośredniego metodą MTC oraz ich aktualizację przeprowadzoną w ramach AKL (opracowanie własne)

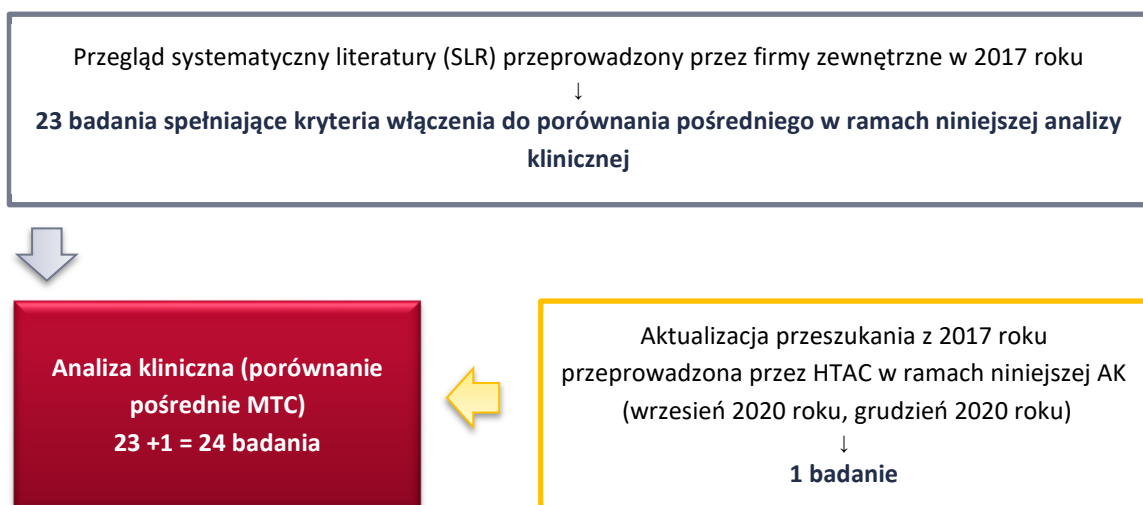


Tabela 5.
Badania włączone (przeszukanie pierwotne i aktualizacje) do analizy klinicznej – porównanie pośrednie metodą MTC

Lp	Badanie	Porównanie	Publikacje
1.	ADVANCE	Peg-IFNB-1a vs PLC	[50]
2.	BEYOND	GA vs IFNB-1b-SC	[51]
3.	Boiko 2018	GA vs PLC	[52]
4.	Bornstein 1987	GA vs PLC	[53]
5.	BRAVO	IFNB-1a-IM vs PLC	[54]
6.	Calabrese 2012	GA vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	[55]
7.	CombiRx	GA vs IFNB-1a-IM	[56]
8.	CONFIRM	GA vs DMF vs PLC	[57]
9.	Copolymer 1 MS trial	GA vs PLC	[58]
10.	DEFINE	DMF vs PLC	[59]
11.	Etemadifar 2006	IFNB-1a-IM vs IFNB-SC vs IFNB-1b	[60]
12.	EVIDENCE	IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	[61]
13.	GALA	GA vs PLC	[62]
14.	IFNB MS	IFNB-1b-SC vs PLC	[63, 64]
15.	INCOMIN	IFNB-1b-SC vs IFNB-1a-IM	[65]
16.	MSCRG	IFNB-1a-IM vs PLC	[66]
17.	PRISMS	IFNB-1a-SC vs PLC	[67]
18.	REGARD	GA vs IFNB-1a-SC	[68]
19.	Stępień 2013	IFNB-1b-SC vs IFNB-1a-IM	[69]
20.	TEMSO	TERI vs PLC	[70]
21.	TENERE	TERI vs IFNB-1a-SC	[71]
22.	TOWER	TERI vs PLC	[72]
23.	OPERA I	OKR vs IFNB-1a-SC	[12–16, 21]
24.	OPERA II	OKR vs IFNB-1a-SC	

4. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań

Zidentyfikowano łącznie 24 badania randomizowane spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, w tym 2 badania dla OKR porównanego z IFNB-1a-SC oraz 22 badania dla pozostałych terapii, które włączono do metaanalizy sieciowej w ramach przeprowadzenia porównania pośredniego OKR z komparatorami.

W niniejszym rozdziale zaprezentowano:

- charakterystykę badań dla ocenianej interwencji OKR (Rozdz. 4.1), oraz
- analizę homogeniczności wraz z oceną wiarygodności metodycznej wszystkich badań włączonych do metaanalizy sieciowej (Rozdz. 4.2).

Szczegółowa ocena wiarygodności metodycznej wraz z uzasadnieniem oraz charakterystyka każdego z badań znajduje się w Aneksie stanowiącym odrębny załącznik do dokumentu [3].

4.1. Charakterystyka badań klinicznych dla okrelizumabu

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

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

Populację obu prac stanowili pacjenci z MS zdiagnozowanym w oparciu o kryteria McDonalda z 2010 roku, w przedziale wiekowym od 18 do 55 lat z wyjściowym nasileniem objawów MS wynoszącym 0–5,5 punktów w skali EDSS. Kryterium kwalifikacji do badań była również obecność co najmniej

2 udokumentowanych rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat lub minimum 1 rzutu choroby w czasie ostatniego roku przed skринingiem. Dodatkowo pacjenci musieli mieć udokumentowane metodą rezonansu magnetycznego (MRI) zmiany w mózgu charakterystyczne dla MS, przy braku pogorszenia stanu neurologicznego przez co najmniej 30 dni przed skринingiem i 1. wizytą kontrolną. Z badań wykluczano pacjentów z pierwotnie postępującą postacią MS (PPMS), uprzednio leczonych terapią ukierunkowaną na limfocyty B lub innymi lekami immunosupresyjnymi oraz chorujących na RRMS dłużej niż 10 lat z wynikiem w skali EDSS \leq 2 punktów.

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

Łącznie zrandomizowano 1656 pacjentów, w tym 821 w badaniu OPERA I oraz 835 w badaniu OPERA II. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w obu badaniach była porównywalna pomiędzy ramionami, ponadto populacje obu badań także były do siebie zbliżone. Pacjenci włączeni do obu badań doświadczali średnio 1,3 rzutów choroby w ciągu ostatniego roku przed rekrutacją. W badaniach uczestniczyli pacjenci uprzednio nieleczeni oraz leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT), przy czym odsetek pacjentów wcześniej poddanych terapii DMT w badaniu OPERA I wynosił 27,5% a w badaniu OPERA II – 26%. Najczęściej stosowaną uprzednio terapią był IFNB podawany u 20% chorych z badania OPERA I oraz GA u 19% z badania OPERA II.

Wyniki badań OPERA I i OPERA II raportowano dla populacji ogólnej oraz dla subpopulacji w zależności od wcześniejszego leczenia i aktywności MS.

Ponadto pacjenci uczestniczący w badaniach OPERA I i OPERA II po zakończeniu fazy zaślepionej, trwającej 96 tyg. mieli możliwość uczestnictwa w fazie kontynuacji, w ramach której u wszystkich chorych, niezależnie od wyniku pierwotnej randomizacji, stosowano OKR. W trakcie opracowywania niniejszej analizy dostępne były wyniki odnośnie do skuteczności OKR dla 4,5-letniego przedłużenia badań OPERA I i OPERA II, a zatem dla 6,5-letniego okresu obserwacji licząc od momentu randomizacji do badań podstawowych. Ponadto dostępne były wyniki skumulowane bezpieczeństwa obejmujące 7 lat stosowania OKR. Wyniki fazy przedłużonej badań OPERA przedstawiono w odrębnym rozdziale (Rozdz. 5.3).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie [3].

4.2. Analiza homogeniczności badań

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

4.2.1. Metodyka

Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Większość prac przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, w 3 badaniach zastosowano zaślepienie pojedyncze (lub częściowe), natomiast jedną pracę przeprowadzono metodą otwartej próby (INCOMIN). Większość badań to próby kliniczne fazy III; jedno badanie zaprojektowano jako badania kliniczne IV fazy. Tylko 6 prac przeprowadzono na małych liczebnie próbach (<100 pacjentów), w tym dwie dla porównania IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC (Stępień 2013 oraz INCOMIN), jedną porównującą GA vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM (Calabrese 2012), dwie porównujące GA vs PLC (Boiko 2018, Bornstein 1987) i jedną porównującą IFNB-1a-IM vs IFNB-SC vs IFNB-1b (Etemadifar 2006). Okres interwencji w większości prac wynosił 24–36 miesięcy, w 5 pracach był krótszy i wynosił 12 miesięcy (ADVANCE, Boiko 2018, TENERE, TOWER, DEFINE). W większości badań wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia, zakładając włączenie wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W części prac zaadaptowano zmodyfikowaną analizę ITT, polegającą na uwzględnianiu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (Tabela 6). Wszystkie interwencje włączone do analizy stosowano zgodnie z zaleceniami z ChPL.

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

Badanie	Porównanie	Faza	Schemat badania		Liczba pacjentów ^a	Okres interwencji (mies.)	Sposób analizy wyników	
			RCT	Zaślepienie			Sk	Bp
OPERA I	OKR vs IFNB-1a-SC	3	TAK	DB	410 vs 411	24	ITT	ITT
OPERA II	OKR vs IFNB-1a-SC	3	TAK	DB	417 vs 418	24	ITT	ITT
ADVANCE	Peg-IFNB-1a vs PLC	3	TAK	DB	512 vs 500	12	ITT/mITT T	ITT
BEYOND	GA vs IFNB-1b-SC	3	TAK	DB ^{ab}	897 vs 448	24	mITT	mITT
Boiko 2018	GA* vs GA vs PLC	3	TAK	DB	61 vs 61 vs 28	12	mITT	mITT
Bornstein 1987	GA vs PLC	bd	TAK	DB	25 vs 23	24	mITT	mITT
BRAVO	IFN-1a-IM vs PLC	3	TAK	DB ^{ac}	447 vs 450	24	ITT	mITT
Calabrese 2012	GA vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	4	TAK	SB ^a	93 vs 48	24	mITT	mITT
CombiRx	GA vs IFNB-1a-IM	3	TAK	DB	259 vs 250	36	ITT	mITT
CONFIRM	GA vs DMF vs PLC	3	TAK	DB ^d	350 vs 359 vs 363	24	mITT	mITT
Coopolymer 1 MS	GA vs PLC	3	TAK	DB	125 vs 126	24	ITT	ITT
DEFINE	DMF vs PLC	3	TAK	DB	410 vs 408	12	mITT	mITT
Etemadifar 2006	IFNB-1a-IM vs IFNB-SC vs IFNB-1b	bd	TAK	SB ^a	30 vs 30 vs 30	24	ITT	ITT
EVIDENCE	IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	bd	TAK	SB ^a	339 vs 338	24	ITT	mITT

Badanie	Porównanie	Faza	Schemat badania		Liczba pacjentów ^a	Okres interwencji (mies.)	Sposób analizy wyników	
			RCT	Zaślepienie			Sk	Bp
GALA	GA vs PLC	3	TAK	DB	943 vs 461	24	ITT	ITT
IFNB MS	IFNB-1b-SC vs PLC	bd	TAK	DB	124 vs 123	24	ITT	ITT
INCOMIN	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	bd	TAK	OL ^e	92 vs 96	24	ITT	ITT
MSCRG	IFN-1a-IM vs PLC	3	TAK	DB	158 vs 143	26	ITT/mIT _T	ITT
PRISMS	IFNB-1a-SC vs PLC	bd	TAK	DB	189 vs 184	24	ITT	ITT
REGARD	GA vs IFNB-1a-SC	3	TAK	PB	386 vs 378	24	ITT / PP	mITT
Stępień 2013	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	bd	TAK	bd	20 vs 18	36	PP	nd
TEMZO	TERI vs PLC	3	TAK	DB	359 vs 363	27	mITT	mITT
TENERE	TERI vs IFNB-1a-SC	3	TAK	DB ^g	111 vs 104	12	ITT	mITT
TOWER	TERI vs PLC	3	TAK	DB	372 vs 389	12	mITT	mITT

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

a) Zaślepienie badaczy oceniających wyniki

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

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

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

e) Zaślepieni byli wyłącznie personel oceniający wyniki MRI pacjentów

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

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

4.2.2. Wiarygodność metodyczna badań

Zidentyfikowane badania dotyczące OKR (OPERA I i OPERA II) charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości analizowanych obszarów. Wysokie ryzyko błędu w obu pracach przypisano w obszarze kompletności danych co było spowodowane nierównomiernym i nieoczekiwanym odsetkiem pacjentów, którzy zaprzestali terapii w grupie OKR i IFNB-1a-SC (odpowiednio 11% vs 17% w OPERA I oraz 14% vs 23% w OPERA II). W badaniach odnoszących się do komparatorów ocena ryzyka błędu różniła się w zależności od obszaru. Ryzyko błędu dotyczące procesu randomizacji zostało ocenione w większości prac jako niskie. Z kolei ukrycie kodu alokacji w większości badań było niejasno opisane co przyczyniło się do niejasnej oceny tego obszaru dotyczącego błędu systematycznego. We wszystkich włączonych badaniach raportowano niskie ryzyko błędu w kontekście selektywnego raportowania wyników. W ponad połowie włączonych badań ryzyko popełnienia błędu systematycznego w obszarze dotyczącym kompletności danych uznano za niejasne. W 9 pracach w obszarze dotyczącym zaślepienia pacjentów i personelu (zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa) stwierdzono wysokie ryzyko błędu. W żadnym z badań nie zidentyfikowano dodatkowych obszarów, które mogłyby obniżyć ryzyko błędu systematycznego (Tabela 7). Szczegółowe uzasadnienie ocen ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Handbook przedstawiono w Aneksie [3].

Tabela 7

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

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników			
OPERA I	N	N	N	N	N	N	W	N	N
OPERA II	N	N	N	N	N	N	W	N	N
ADVANCE	N	N	N	N	N	N	W	N	N
Copolymer 1 MS	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
Bornstein 1987	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
CONFIRM	N	N	W	N	W	N	NJ	N	N
CombiRx	N	NJ	N	N	N	N	W	N	N
Calabrese 2012	N	NJ	W	N	W	N	W	N	N
REGARD	N	NJ	W	N	W	N	W	N	N
BEYOND	N	NJ	W	N	W	N	NJ	N	N
Etemadifar 2006	NJ	NJ	W	N	W	N	N	N	N
GALA	N	NJ	N	N	N	N	N	N	N
TEMZO	N	NJ	N	NJ	N	NJ	N	N	N
TOWER	N	N	N	N	N	N	NJ	N	N
TENERE	NJ	NJ	W	NJ	W	NJ	NJ	N	N
MSCRG	N	NJ	N	N	N	N	NJ	N	N
BRAVO	N	NJ	W	N	W	N	NJ	N	N
PRISMS	N	NJ	N	N	N	N	N	N	N
IFNB MS	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
EVIDENCE	N	W	W	N	W	N	N	N	N
INCOMIN	N	N	W	N	W	N	NJ	N	N
Stępień 2013	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	W	N	N
DEFINE	N	N	N	N	N	NJ	N	N	N
Boiko 2018	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ	N	N

4.2.3. Populacja

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

We włączonych badaniach przeważał odsetek kobiet – mężczyźni stanowili w uwzględnionych ramionach od 25% do 44% badanych. Średni wiek pacjentów w poszczególnych pracach był zbliżony i wahał się w granicach od 27,4 do 38,8 lat.

W zdecydowanej większości badań średni czas trwania choroby oscylował w granicach od 3 do 9 lat, a jedynie w dwóch badaniach (CombiRx i Stępień 2013) był niższy i wynosił od około roku do 2 lat. Różnice w zakresie tego parametru mogą wynikać z faktu, iż w badaniach różnie definiowano początek choroby (pojawienie się pierwszych objawów lub moment postawienia diagnozy MS). Badania wykazywały homogenność pod względem stopnia zaawansowania choroby wg EDSS. Wartość tego parametru była zbliżona we wszystkich badaniach i mieściła się w przedziale od 1,9 do 3,0 pkt. Średnia liczba rzutów w ciągu ostatniego roku również była porównywalna we wszystkich badaniach i wynosiła od 1,0 do 2,4.

W 6 pracach włączano pacjentów uprzednio nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. W większości badań dopuszczano jednak stosowanie DMT, a odsetek osób wcześniej leczonych wahał się od 6% do 42%. W pracach, w których podano informacje o rodzaju stosowanych leków, zdecydowanie największy udział miały IFNB oraz GA (Tabela 8).

Tabela 8.
Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby w latach	Wcześniejsze DMT (%)			Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia	Wyjściowy wynik EDSS
					Ogółem	IFNB	GA		
OPERA I	OKR vs IFNB-1a-SC	37,1 vs 36,9	34 vs 34	6,7 vs 6,3 ^a	26 vs 29 ^e	20 vs 21	8 vs 9	1,3 vs 1,3	2,9 vs 2,8
OPERA II	OKR vs IFNB-1a-SC	37,2 vs 37,4	35 vs 33	6,7 vs 6,7 ^a	27 vs 25 ^e	19 vs 18	10 vs 11	1,3 vs 1,3	2,8 vs 2,8
ADVANCE	Peg-IFNB-1a vs PLC	36,9 vs 36,3	29 vs 28	6,9 vs 6,3	17 vs 17	3 vs 2	5 vs 5	1,6 vs 1,6	2,5 vs 2,4
BEYOND	GA vs IFNB-1b-SC	35,2 vs 35,8	32 vs 30	5,1 vs 5,3	0	0	0	1,6 vs 1,6	2,28 vs 2,35
Boiko 2018	GA* vs GA vs PLC	bd	bd	5,53 vs 4,45 vs 4,44	bd	bd	bd	1,28 vs 1,28 vs 1,21	bd
Bornstein 1987	GA vs PLC	30,0 vs 31,1	44 vs 43	4,9 vs 6,4	bd	bd	bd	bd	2,9 vs 3,1
BRAVO	IFN-1a-IM vs PLC	38,5 vs 37,5 ^b	31 vs 29	5,3 vs 4,7 ^b	9 vs 6	bd	bd	1,0 vs 1,0	2,5 vs 2,5
Calabrese 2012	GA vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	38,9 vs 35,9 vs 34,8	27 vs 31 vs 32	5,5 vs 5,7 vs 5,3	0	0	0	1,3 vs 1,2 vs 1,2	2,1 vs 1,9 vs 1,9
CombiRx	GA vs IFNB-1a-IM	39 vs 37,6	28,6 vs 30,8	1,0 vs 1,4	bd	bd	bd	1,6 vs 1,7	1,9 vs 2,0
Coopolymer 1 MS	GA vs PLC	34,6 vs 34,3	30 vs 24	7,3 vs 6,6	bd	bd	0	bd	2,8 vs 2,4
CONFIRM	GA vs DMF vs PLC	36,7 vs 37,8 vs 36,9	29 vs 32 vs 31	4,4 vs 4,9 vs 4,8 ^d	29 vs 28 vs 31	bd	0	1,4 vs 1,3 vs 1,4	2,6 vs 2,6 vs 2,6
DEFINE	DMF vs PLC	38,1 vs 38,5	28 vs 25	5,6 vs 5,8 ^d	40 vs 42	bd	bd	1,3 vs 1,3	2,4 v 2,5
Etemadifar 2006	IFNB-1a-IM vs IFNB-SC vs IFNB-1b	28,1 vs 27,4 vs 29,9	27 vs 32 vs 41	2,9 vs 3,0 vs 3,	bd	bd	bd	2,0 vs 2,4 vs 2,2	1,9 vs 2,1 vs 1,9
EVIDENCE	IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	38,3 vs 37,4	25 vs 25	4,0 vs 4,1	bd	bd	bd	bd	2,3 vs 2,3
GALA	GA vs PLC	37,4 vs 38,1	32 vs 32	7,7 vs 7,6	14 vs 14	bd	bd	1,3 vs 1,3	2,8 vs 2,7
IFNB MS	IFNB-1b-SC vs PLC	35,2 vs 36,0	38 vs 35	4,7 vs 3,9 ^d	bd	bd	bd	bd	3,0 vs 2,8

Badanie	Porównanie	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby w latach	Wcześniejsze DMT (%)			Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia	Wyjściowy wynik EDSS
					Ogółem	IFNB	GA		
INCOMIN	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	34,9 vs 38,8	38 vs 31	6,7 vs 5,9	0	0	0	bd	2,0 vs 2,0
MSCRG	IFN-1a-IM vs PLC	36,7 vs 36,9	25 vs 28	6,6 vs 6,4	0	0	0	1,2 vs 1,2	2,4 vs 2,3
PRISMS	IFNB-1a-SC vs PLC	35,6 vs 34,6	34 vs 25	5,4 vs 6,4 ^b	0	0	0	bd	2,5 vs 2,4
REGARD	GA vs IFNB-1a-SC	36,7 vs 36,8	31 vs 28	5,93 vs 6,55 ^a	0	0	0	bd	2,35 vs 2,33
Stępień 2013	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	32,6 vs 33,5	35 vs 28	1,6 vs 1,9	bd	bd	bd	bd	2,3 vs 2,1
TEMPO	TERI vs PLC	37,8 vs 38,4	29 vs 34	8,7 vs 8,6 ^a	28 vs 25	25 vs 21	10 vs 12	1,3 vs 1,4	2,7 vs 2,7
TENERE	TERI vs IFNB-1a-SC	36,8 vs 37,0	29,7 vs 31,7	6,6 vs 7,7 ^a	12 vs 24 ^c	7 vs 15	6 vs 12	1,4 vs 1,2	2,3 vs 2,0
TOWER	TERI vs PLC	38,2 vs 38,1	31 vs 30	8,2 vs 7,6 ^a	34 vs 35	27 vs 25	10 vs 13	1,4 vs 1,4	2,7 vs 2,7

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

a) Czas od pojawienia się pierwszych objawów

b) Mediana.

c) Istotna statystycznie różnica pomiędzy ramionami badania

d) Czas od diagnozy

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

4.2.4. Punkty końcowe

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

We wszystkich badaniach progresję definiowano jako utrwalone pogorszenie wyniku w skali EDSS o ≥ 1 pkt. W części badań osobne kryterium dotyczyło pacjentów z wyjściowym EDSS równym 0, dla których stwierdzenie progresji następowało dopiero w momencie wzrostu EDSS o 1,5 punktu. Ponadto w części badań u pacjentów z wyjściowo wyższymi wartościami EDSS (EDSS $\geq 5,5$) wzrost punktacji o 0,5 był wystarczający do stwierdzenia trwałej progresji niesprawności (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 9.
Charakterystyka badań w zakresie dostępności analizowanych punktów końcowych

Lp	Badanie	Porównanie	CDP12	CDP24	Brak rzutu/nawrotu	ARR	SAE	Zaprzestanie z powodu AE	Zaprzestanie ogółem
1.	ADVANCE	Peg-IFNB-1a (125 µg Q2W) vs PLC	√	√	√	√	√	√	√
2.	BEYOND	GA (20 mg, QD) vs IFNB-1b-SC (250 mcg, EOD)	√		√	√	√	√	√
3.	Bornstein 1987	GA (20 mg QD) vs PLC	√		√			√	
4.	BRAVO	IFNB-1a-IM (30 mcg, QW) vs PLC	√	√	√	√	√	√	
5.	Calabrese 2012	GA (GA 20 mg, QD) vs IFNB-1a-SC (44 mcg, TIW) vs IFNB-1a-IM (30 mcg, QW)				√			
6.	CombiRx	GA (20 mg QD) vs DMF (240 mg, BID) vs PLC		√	√	√	√	√	
7.	CONFIRM	GA (20 mg QD) vs DMF (240 mg, BID) vs PLC	√	√	√	√	√	√	√
8.	Copolymer 1 MS trial	GA (20 mg QD) vs PLC	√		√	√		√	√
9.	DEFINE	DMF (240 mg BID) vs PLC	√	√	√	√	√	√	√
10.	Etemadifar 2006	IFNB-1a-SC (44 mcg, TIW) vs IFNB-1a-IM (30 mcg, QW) vs IFNB 1b-SC (250 mcg, EOD)			√			√	
11.	EVIDENCE	IFNB-1a-S.C. (44 mcg, TIW) vs IFNB-1a-IM (30 mcg, QW)	√	√	√	√	√	√	√
12.	GALA	GA (40 mg, TIW) vs PLC			√	√	√	√	
13.	IFNB MS	IFNB-1b-SC (250 mcg, EOD) vs PLC	√		√	√		√	√
14.	INCOMIN	IFNB-1b-SC (250 mcg, EOD) vs IFNB-1a-IM (30 mcg, QW)		√	√	√		√	√
15.	MSCRG	IFNB-1a-IM (30 mcg, QW) vs PLC		√	√	√		√	√
16.	OPERA I	OKR (600 mg q6m) vs IFB-1a SC (30 µg QW)	√	√	√	√	√	√	√
17.	OPERA II	OKR (600 mg q6m) vs IFB-1a SC (30 µg QW)	√	√	√	√	√	√	√

Lp	Badanie	Porównanie	CDP12	CDP24	Brak rzutu/nawrotu	ARR	SAE	Zaprzestanie z powodu AE	Zaprzestanie ogółem
18.	PRISMS	IFNB-1a-SC (44 mcg, TIW vs PLC	√		√			√	√
19.	REGARD	GA (20 mg, QD) vs IFNB-1a-SC (44 mcg, TIW)		√	√	√	√	√	√
20.	Stępień et al, 2013	IFNB-1b-S.C. (250 mcg, EOD) vs IFNB-1a-IM (30 mcg, QW)				√			
21.	TEMZO	TERI 14 mg, QD vs PLC	√	√	√	√	√	√	√
22.	TENERE	TERI (14 mg, QD) vs IFNB-1a-SC (44 mcg, TIW)			√	√	√	√	√
23.	TOWER	TERI 14 mg) vs PLC	√	√	√	√	√	√	√
24.	Boiko 2018	GA (analog, 20 mg QD) vs GA (20 mg) vs PLC				√	√		√

Tabela 10.
Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badania	Rzuty MS	Progresja niesprawności
OPERA 1	Wystąpienie nowego lub pogorszenie się istniejącego neurologicznego objawu związanego z MS, utrzymujące się > 24 godziny, niezwiązane z innymi czynnikami klinicznymi np. gorączką, infekcją, zranieniem czy zdarzeniem niepożądanym związanym z lekiem, poprzedzone ≥ 30 dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. Objawom musi towarzyszyć pogorszenie stanu neurologicznego adekwatne do pogorszenia o przynajmniej pół punktu na skali EDSS lub o 2 punkty na jednej ze skal czynnościowych, lub o 1 punkt na dwóch lub więcej skalach czynnościowych (brano pod uwagę wyłącznie układy: piramidowy, czuciowy, mózdzku, pnia mózgu lub czynności narządu wzroku oraz zdolności poruszania się)	Wzrost EDSS o ≥ 1 punkt (lub 0,5 punktu jeśli wynik początkowy EDSS był wyższy niż 5,5)
OPERA 2		
ADVANCE	Wystąpienie nowego lub nawracającego objawu neurologicznego niezwiązanego z gorączką lub infekcją, utrzymującego się przez co najmniej 24 godziny, któremu towarzyszą nowe obiektywne wyniki neurologiczne potwierdzone przez niezależną neurologiczną komisję oceniającą i oddzielone od wystąpienia innych potwierdzonych nawrotów o co najmniej 30 dni	Wzrost EDSS o odpowiednio: $\geq 1,5$ punkt. przy wartości początkowej 0; i o $\geq 1,0$ przy wartości początkowej 1,0
BEYOND	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, trwających ≥ 24 godz., oddzielonych od poprzedniego zdarzenia o co najmniej 30 dni, bez wystąpienia gorączki lub infekcji, związane ze wzrostem punktacji EDSS lub oceny układów czynnościowych.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
Boiko 2018	bd	bd

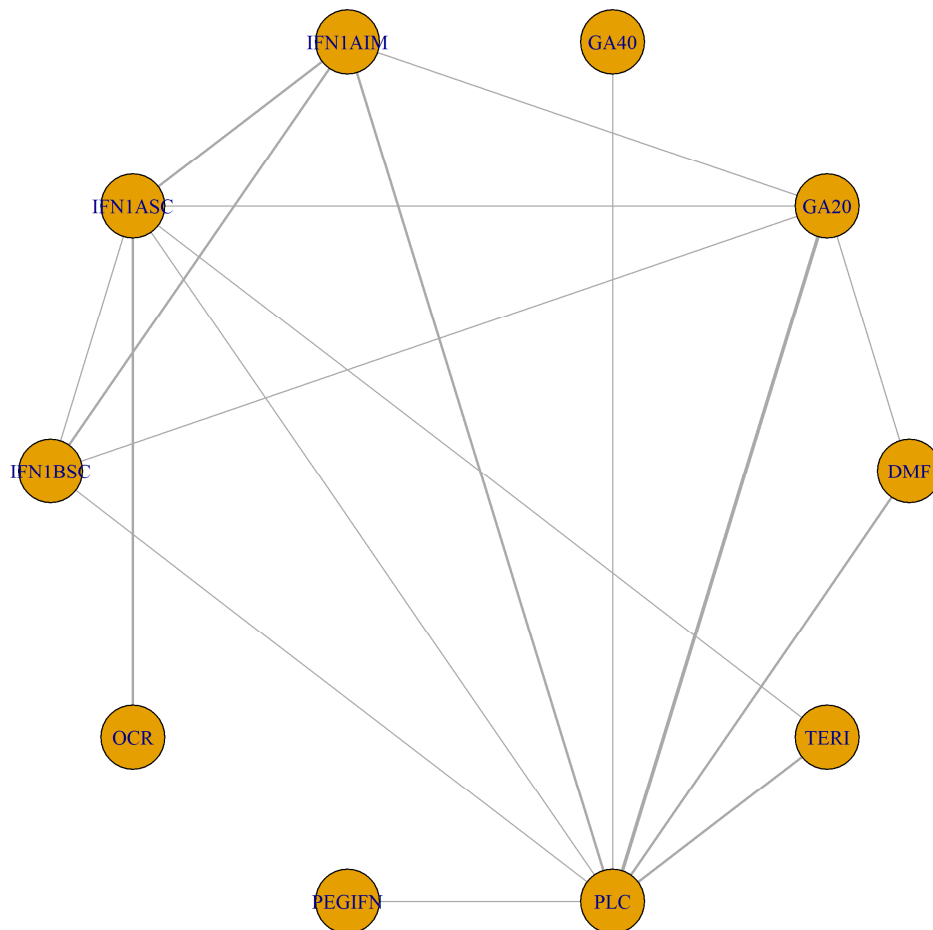
Badania	Rzuty MS	Progresja niesprawności
Bornstein 1987	bd	Wzrost o 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
BRAVO	Wystąpienie nowego lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, bez towarzyszącej gorączki, trwającego ≥ 48 godz., poprzedzonego ≥ 30 dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła co najmniej 5,5)
Calabrese 2011	bd	bd
CombiRx	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego nawrotu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki (lub infekcji), połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	Wzrost o 1 punkt EDSS (jeśli wynik początkowy jest ≤ 5) lub o 0,5 punktu (gdy wartość początkowa jest $\geq 5,5$)
CONFIRM	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa poprzedzone ≥ 30 dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
Coopolymer 1 MS	Wystąpienie lub ponowne pojawienie się ≥ 1 zaburzenia neurologicznego utrzymującego się ≥ 48 godz. bezpośrednio poprzedzonego przez relatywnie stabilny lub poprawiający się stan neurologiczny trwający ≥ 30 dni, potwierdzone przez obiektywne zmiany w badaniu neurologicznym obejmujące wzrost o $\geq 0,5$ stopnia w skali EDSS, ≥ 2 pkt. w 1 z 7 układów czynnościowych lub ≥ 1 pkt w ≥ 2 układach czynnościowych. Zdarzenia z wystąpieniem gorączki nie były uznawane za rzuty choroby. Za zmiany w skali EDSS lub układach czynnościowych nie mogła być odpowiedzialna obecność zaburzeń dotyczących tylko czynności jelita grubego i pęcherza moczowego lub funkcji kognitywnych.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
DEFINE	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym dla EDSS ≥ 1 (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0)
Etemadifar 2006	Ostry rzut: Pojawienie się nowego objawu neurologicznego lub poważne pogorszenie wcześniej istniejącego objawu, który utrzymywał się co najmniej 24h powodując pogorszenie w EDSS o 1 pkt	bd
EVIDENCE	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa poprzedzone ≥ 30 dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
GALA	bd	bd
IFNB MS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z MS, z towarzyszącym adekwatnym zaburzeniem neurologicznym, trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki i poprzedzone ≥ 30 dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. Stwierdzenie rzutu było jednoznaczne z tym, że wg badacza pojawiła się ≥ 1 nowa zmiana w obrazie MRI lub nastąpiło powiększenie już istniejącej.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym

Badania	Rzuty MS	Progresja niesprawności
INCOMIN	Wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów ze zmianą o ≥ 1 stopień w ocenie jednego z układów czynnościowych, utrzymujące się ≥ 24 godz., bez gorączki, poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez ≥ 30 dni	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
MSCRG	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego, trwające ≥ 48 godz., u pacjenta, którego stan neurologiczny był stabilny lub poprawiający się przez ≥ 30 dni, połączone z obiektywną zmianą w ocenie neurologicznej (pogorszenie o 0,5 pkt. w skali EDSS lub o ≥ 1 pkt w układach czynnościowych dotyczących układu piramidowego, mózdzku, pnia mózgu lub czynności narządu wzroku).	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
PRISMS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z aktywnością MS, trwające ≥ 24 godz., poprzedzone ≥ 30 dniami, w których stan pacjenta był stabilny lub poprawiający się.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
REGARD	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego utrzymujące się ≥ 48 godz., bez gorączki, z lub bez zmian w skali EDSS.	Wzrost EDSS o odpowiednio: $\geq 1,5$ punkt. przy wartości początkowej 0; 1 punkt przy wartościach 0,5–4,5 oraz 0,5 punkt. przy wartości początkowej ≥ 5 .
Stępień 2013	Wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów neurologicznych związanych z MS, trwających ≥ 24 godz., poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez ≥ 30 dni	nd
TEMSO	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego rzutu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła więcej niż 5,5)
TOWER		
TENERE	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego rzutu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	nd

4.2.5. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania różnią się pomiędzy sobą odnośnie do metodyki i populacji włączonej do badań. W zakresie metodyki różnice te są niewielkie – heterogeniczność dotyczyła długości okresu interwencji oraz obecności podwójnego zaślepienia. W odniesieniu do populacji docelowej zaobserwowano różnice dotyczące wcześniejszego leczenia pacjentów. W większości badań dopuszczano stosowanie DMT, aczkolwiek odsetek osób wcześniej leczonych wahał się w zależności od badania od 6% do 42%, w przeważającej liczbie badań nie przekraczając jednak 30%. Zaobserwowane różnice między badaniami dotyczyły parametrów, które mają niewielki wpływ na efekty leczenia RRMS, stąd mimo stwierdzenia występowania tych różnic zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego metodą MTC biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej OKR względem opcjonalnych terapii. Warto zwrócić uwagę, że zbudowana dzięki zidentyfikowanym badaniom sieć połączeń MTC ma wiele wewnętrznych pętli (Rysunek 4) co zapewnia jej stabilność i wpływa na uzyskanie wiarygodnych wyników.

Rysunek 4.
Budowa sieci w MTC



5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Porównanie bezpośrednio OKR vs IFNB-1a-SC

5.1.1. Progresa niesprawności MS

Wyniki metaanalizy wskazują, że OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC istotnie statystycznie zmniejszył ryzyko wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni (CDP12), jak i progresji niesprawności utrwalonej przez 24 tygodnie (CDP24; Tabela 11). Odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy stopnia sprawności trwającej co najmniej przez 12 tygodni również był znamienne wyższy w grupie leczonej OKR w porównaniu z grupą IFNB-1a-SC (Tabela 11).

Analiza punktów końcowych związanych z akumulacją niesprawności przedstawiona w publikacji Kappos 2020 wykazała, że OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC przyczynił się do znamiennej statystycznie redukcji potwierdzonej akumulacji niesprawności (CDA, ang. *confirmed disability cummulation*), w tym do redukcji pogorszenia zależnego od rzutu (RAW, ang. *relapse-associated worsening*) jak również stałej progresji niezależnej od występowania rzutów (PIRA, ang. *progression independent of relapse activity*; Tabela 12).

Tabela 11.
Progresa niesprawności MS dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

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

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

Tabela 12.

Estymowane wartości złożonej potwierdzonej akumulacji niesprawności (CDA), złożonego pogorszenia związanego z rzutem choroby (RWA) i złożonej progresji niezależnej od rzutu (PIRA) dla porównania OKR vs IFB-1a-SC

Okres pomiaru	OKR n/N (%)	IFNB-1a -SC n/N (%)	HR [95%CI]*	p*
CDA				
12. tydzień	167/827 (21,1)	223/829 (29,6)	0,67 [0,55; 0,82]	<0,001
24 tydzień	129/827 (16,2)	170/829 (22,7)	0,70 [0,55; 0,88]	0,002
48. tydzień	59/827 (7,0)	108/829 (13,9)	0,49 [0,36; 0,68]	<0,001
RWA				
12. tydzień	24/827 (2,9)	45/829 (6,7)	0,47 [0,29; 0,87]	0,003
24 tydzień	16/827 (2,1)	36/829 (4,8)	0,41 [0,23; 0,75]	0,0025
48. tydzień	9/827 (1,1)	15/829 (2,0)	0,51 [0,21; 1,19]	0,11
PIRA				
12. tydzień	147/827 (18,5)	174/829 (23,3)	0,78 [0,63; 0,98]	0,03
24 tydzień	115/827 (14,4)	137/829 (18,3)	0,78 [0,61; 1,00]	0,053
48 tydzień	47/829 (5,7)	83/829 (10,9)	0,53 [0,37; 0,75]	<0,0001

*Wartości podane przez autorów publikacji Kappos 2020

5.1.2. Rzuty choroby

5.1.2.1. Roczna częstość rzutów choroby

Metaanaliza badań OPERA I i II wykazała, że stosowanie OKR w porównaniu ze stosowaniem IFNB-1a-SC wiąże się z około 50-procentową redukcją rocznej częstości występowania rzutów choroby. (Tabela 13).

Tabela 13.

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

Badanie	OKR		IFNB-1a-SC		OKR vs IFNB-1a-SC	p
	n	Estymator [95% CI]	n	Estymator [95% CI]	ReR [95% CI]	
OPERA I	410	0,16 [0,12–0,20]	411	0,29 [0,24; 0,36]	0,54 [0,40; 0,72]^a	<0,001
OPERA II	417	0,16 [0,12–0,20]	418	0,29 [0,23; 0,36]	0,53 [0,40; 0,71]^a	<0,001
Metaanaliza	827	0,16 [0,13–0,19]	829	0,29 [0,25; 0,34]	0,53 [0,44; 0,66]	<0,001

a) Wartości raportowane w publikacji
ReR- iloraz częstości

5.1.2.2. Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby

W oparciu o wyniki metaanalizy badań OPERA I i OPERA II wykazano, że odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby w trakcie 96-tygodniowej terapii OKR był dwukrotnie wyższy w porównaniu z leczeniem IFNB-1a-SC (Tabela 14).

Tabela 14
Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

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

5.1.3. Brak aktywności choroby

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

- stan NEDA w obu badaniach definiowano jako: brak wystąpienia rzutów choroby, brak progresji niesprawności utrwalonej przez 12 lub 24 tygodnie, brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 MRI oraz brak zmian Gd+,
- stan NEPAD opisano w publikacji dodatkowej (Havrdova 2017) obejmującej łączną analizę wyników badań OPERA I i OPERA II; NEPAD zdefiniowano jako:
 - brak klinicznych dowodów na progresję choroby, czyli brak progresji choroby potwierdzony w okresie 12 tyg. brakiem wzrostu o $\geq 1/0,5$ punktu na skali EDSS, jeśli wartość początkowa EDSS była równa odpowiednio $\leq 5,5 / > 5,5$, a także brakiem potwierdzonej progresji o $\geq 20\%$ zbadanej na podstawie testu 9 otworów i czasu przejścia 25 stóp;
 - oraz brak klinicznych dowodów na aktywność choroby (brak nowych/powiększających się zmian T2 i brak zmian Gd+ w obrazie T1 oraz brak rzutów choroby).

W metaanalizie wykazano, że szansa wystąpienia stanu bez aktywności choroby (NEDA) oraz stanu bez aktywności i bez progresji choroby (NEPAD) w trakcie 2-letniej terapii OKR była ponad dwukrotnie wyższa w porównaniu z leczeniem IFNB-1a-SC. W przypadku okresu od 6 miesięcy do 2 lat (analizowanego *post-hoc*), szansa wystąpienia NEDA była ponad 3-krotnie wyższa u pacjentów stosujących OKR w stosunku do terapii IFN-1a-SC (Tabela 15).

Tabela 15.
Brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

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

Okres obserwacji	Badanie	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
NEPAD						
do 2 lat	Metaanaliza^a	290/740 (39,3)	162/753 (21,5)	2,35 [1,87; 2,95]	6 [5; 8]	<0,0001

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

5.1.4. Zmiany w obrazie MRI

Prawdopodobieństwo wystąpienia nowych zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu Gd w grupie OKR było istotnie statystycznie mniejsze niż w ramieniu IFNB-1a-SC. Podobnie odsetek pacjentów ze zmianami widocznymi na obrazach T2-zależnych był istotnie statystycznie mniejszy u pacjentów leczonych OKR w porównaniu z pacjentami leczonymi IFNB-1a-SC (Tabela 16).

W grupie OKR występowała istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu z IFNB-1a-SC średnia liczba zmian widocznych na 1 skanie MRI. OKR przyczyniał się do występowania zmian Gd+ w obrazie u bardzo niskiego odsetka pacjentów. Ponadto redukcja nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 w grupie OKR była znacząca – w porównaniu z grupą IFNB-1a-SC odnotowano spadek częstości ich pojawiania się o 81%. Redukcja nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1 podczas stosowania OKR w porównaniu z grupą IFNB-1a-SC wyniosła 61% (Tabela 17).

Dodatkowo metaanaliza wyników badań OPERA I i OPERA II wykazała, że średnia procentowa wartość utraty objętości mózgu była znamiennej niższa w przypadku pacjentów leczonych OKR w porównaniu do chorych leczonych za pomocą IFN-1a-SC (Tabela 17).

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

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

Tabela 17.
Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR vs IFB-1a-SC (dane ciągłe)

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

ReR-iloraz częstości

* – Dane raportowane w publikacji

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

5.1.5. Zaprzeszanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

W metaanalizie wykazano, że odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii z jakiegokolwiek przyczyny był znacząco statystycznie niższy w grupie OKR w porównaniu z grupą IFNB-1a-SC (Tabela 18).

Tabela 18.
Zaprzeszanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny dla porównania OKR vs IFB-1a-SC

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

5.1.6. Zdarzenia niepożądane

Profil bezpieczeństwa terapii OKR względem IFNB-1a-SC analizowano odrębnie dla każdego badania (OPERA I i OPERA II), a także w formie skumulowanych wyników obu badań.

W grupie OKR ryzyko występowania AE ogółem, SAE ogółem oraz AE raportowanych u co najmniej 5% pacjentów było porównywalne jak w ramieniu kontrolnym (IFNB-1a-SC). Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC wiązało się natomiast z istotnie statystycznie niższym ryzykiem występowaniem AE prowadzących do przerwania terapii (Tabela 19).

Tabela 19
Zdarzenia niepożądane ogółem dla OKR i IFNB-1a-SC

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

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

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

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

W grupie pacjentów leczonych OKR istotnie statystycznie częściej niż w ramieniu IFNB-1a-SC raportowano infekcje lub zarażenie wg klasyfikacji układów i narządów (58,4% vs 52,4%) oraz infekcje ogółem (58,5% vs 53,4%), spośród których najczęściej obserwowano infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, czy zapalenia nosogardzieli. Dodatkowo u pacjentów

leczonych OKR w porównaniu z grupą IFNB-1a-SC znamienne wyższe było ryzyko zakażenia wirusem z rodziny *herpes* (Tabela 20).

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

Tabela 20.

Zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem ich rodzaju dla porównania OKR z IFNB-1a-SC na podstawie skumulowanych wyników badań OPERA I i II

AE	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	
Infekcje ogółem	483/825 (58,5)	441/826 (53,4)	1,23 [1,01; 1,50]	NNH = 19 [10; 259]	
Infekcje górnych dróg oddechowych	125/825 (15,2)	87/826 (10,5) ^a	1,52 [1,13; 2,03]	NNH = 21 [12; 71]	
Infekcje dróg moczowych	96/825 (11,6)	100/826 (12,1)	0,96 [0,71; 1,29]	RD = -0,005 [-0,04; 0,03]	
Zapalenie nosogardzieli	122/825 (14,8) ^c	84/826 (10,2)	1,53 [1,14; 2,06]	NNH = 21 [12; 69]	
Zapalenie zatok	46/825 (5,6)	45/826 (5,4)	1,02 [0,67; 1,56]	RD = 0,001 [-0,02; 0,02]	
Zapalenie oskrzeli	42/825 (5,1)	29/826 (3,5)	1,47 [0,91; 2,39]	RD = 0,02 [-0,004; 0,04]	
Ciężka infekcja lub zarażenie	11/825 (1,3)	24/826 (2,9)	0,45 [0,22; 0,93]	NNT = 64 [34; 533]	
Infekcja lub zarażenie wg. klasyfikacji układów i narządów	482/825 (58,4)	433/826 (52,4)	1,28 [1,05; 1,55]	NNH = 16 [9; 81]	
Zakażenie wirusem z rodziny herpes	49/825 (5,9)	28/826 (3,4)	1,80 [1,12; 2,89]	NNH = 39 [21; 192]	
Zakażenie wirusem półpaśca	ogółem	17/825 (2,1)	8/826 (1,0)	2,15 [0,92; 5,01]	RD = 0,01 [-0,001; 0,023]
	stopnia 3.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
	stopnia 4.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej	ogółem	7/825 (0,8)	2/826 (0,2)	3,51 [0,72; 16,98]	RD = 0,01 [-0,001; 0,01]
	stopnia 3.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
	stopnia 4.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
Zakażenie wirusem opryszczki wargowej	ogółem	24/825 (2,9) ^h	17/826 (2) ⁱ	1,42 [0,76; 2,67]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
	stopnia 3.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
	stopnia 4.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
Zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych	ogółem	1/825 (0,1)	0/826 (0)	3,01 [0,12; 73,93]	RD = 0,001 [-0,002; 0,005]
	stopnia 3.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
	stopnia 4.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
Zakażenie wirusem opryszczki oka	ogółem	0/825 (0)	1/826 (0,1)	0,33 [0,01; 8,19]	RD = -0,001 [-0,005; 0,002]
	stopnia 3.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
	stopnia 4.	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	333/825 (40,4)	155/826 (18,8)	2,93 [2,34; 3,66]	NNH = 4 [3; 5]	

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

W publikacji podano zaktualizowane, skumulowane wyniki:

- 88/826 (10,6)
- 82/826 (9,9)
- 123/825 (14,9)
- 125/826 (15,2)
- 65/826 (7,9)
- 129/826 (15,6)
- 2/826 (<1)
- 25/825 (3,0)
- 18/826 (2,2)

5.1.7. Ocena SF-36

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

Komponenta związana z wymiarem fizycznym jakości życia (składająca się z 4 podskal) była drugorzędowym punktem końcowym w badaniach OPERA. Wyniki metaanalizy wskazują, że OKR

w porównaniu IFNB-1a-SC istotnie statystycznie poprawił jakość życia chorych w tym obszarze (Tabela 21). W analizie dodatkowej opisano wyniki dotyczące wszystkich obszarów skali SF-36. Wykazano, że OKR wiąże się z istotną statystycznie (wartość $p < 0,05$) korzyścią w stosunku do komparatora w domenach związanych z odczuwaniem bólu, zdrowiem psychicznym oraz poczuciem witalności (Rysunek 5).

Tabela 21.
Średnia skorygowana zmiana w punktacji SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w 96. tygodniu terapii względem wartości wyjściowych dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC

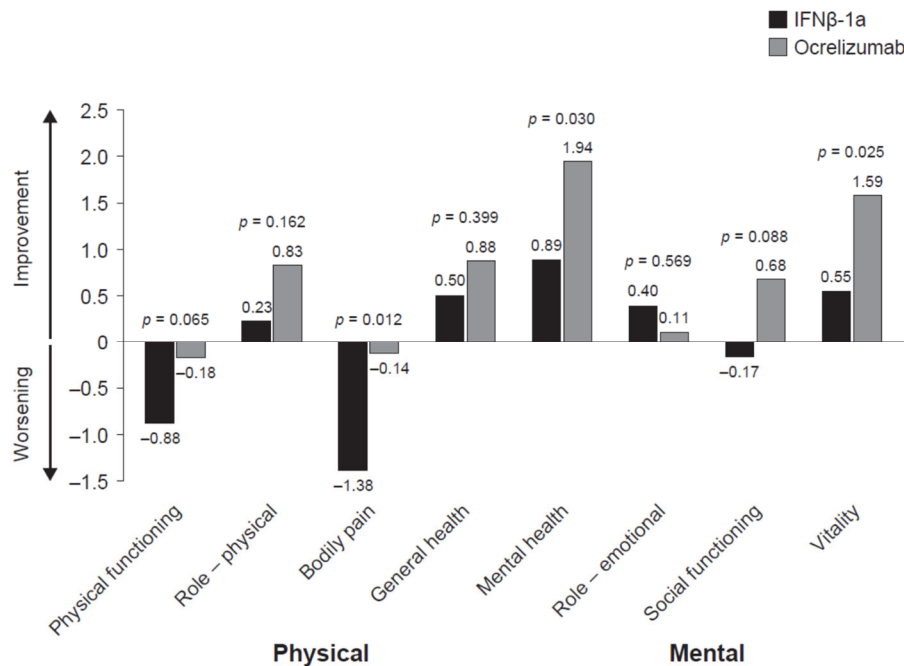
Badanie	OKR		IFNB-1a-SC		OKR vs IFNB-1a-SC	p
	n	Estymator [95% CI]	n	Estymator [95% CI]	WMD [95%CI]	
OPERA I	410	0,04 [-0,86; 0,93]	411	-0,66 [-1,59; 0,28]	0,69 [-0,41; 1,80]*	NS
OPERA II	417	0,33 [-0,55; 1,20]	418	-0,83 [-1,76; 0,09]	1,16 [0,05; 2,27]*	0,04
Metaanaliza	827	0,19 [-0,44; 0,81] ^a	829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

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

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

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

Rysunek 5.
Wyniki dla wszystkich domen wchodzących w skład kwestionariusza SF-36



5.1.8. Ocena funkcjonowania pacjenta

Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC przyczyniło się do istotnej statystycznie poprawy funkcjonowania pacjentów mierzonej wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC), służącej do oceny sprawności układu motorycznego i funkcji poznawczych (Tabela 22). Uzyskany wynik oznacza istotną poprawę funkcji kończyn dolnych mierzonych szybkością chodzenia, sprawności kończyn górnych oraz poprawę funkcji poznawczych.

Tabela 22.

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

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

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

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

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

5.2. Porównanie pośrednie OKR z komparatorami

Przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC OKR względem DMF, IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, GA i TERI w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych takich jak: ARR, CDP12, CDP24, odsetek pacjentów bez rzutu choroby, odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAE oraz odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu AE oraz niezależnie od przyczyny. Na podstawie wartości parametru DIC uznano, że lepszym dopasowaniem cechuje się model efektów stałych, co stanowi uzasadnienie dla wyboru tego modelu w przypadku wszystkich przedstawionych poniżej punktów końcowych.

5.2.1. CDP12

Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w modelu stałym wykazano istotną statystycznie przewagę OKR nad niemal wszystkimi komparatorami (DMF, IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, GA i TERI) odnośnie do redukcji ryzyka wystąpienia CDP12. W porównaniu z peg-IFNB-1a OKR wykazywał natomiast przewagę numeryczną (HR = 0,61; różnice nie były istotne statystycznie; Tabela 23). Dodatkowo analizowane interwencje oceniono w oparciu o wartość parametru SUCRA. Najwyższą wartość tego parametru spośród porównywanych leków odnotowano dla OKR (99%).

Tabela 23.

Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – CDP12

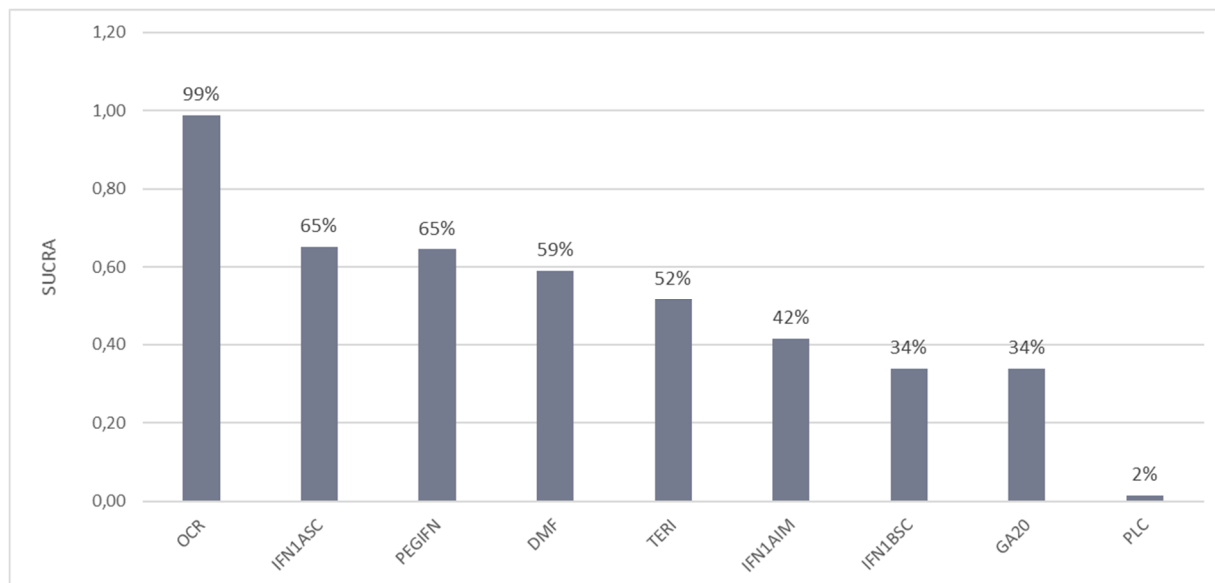
	Porównanie	Model stały HR [95% CrI]
OKR vs	Fumaran dimetylu (DMF)	0,57 [0,35; 0,95]
	Interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC)	0,60 [0,45; 0,81]
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	0,52 [0,33; 0,80]
	Interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC)	0,49 [0,29; 0,82]
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	0,61 [0,33; 1,13]
	Octan glatirameru (GA)**	0,49 [0,30; 0,81]

Porównanie	Model stały HR [95% CrI]
Teryflunomid (TERI)	0,55 [0,34; 0,90]
Placebo (PLC)	0,38 [0,25; 0,59]
Wartość parametru DIC*	1

*Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 3

** dawka 20 mg

Wykres 1.
SUCRA dla CDP12



5.2.2. CDP24

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia CDP24 dla OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC (Tabela 24). Wartość HR wskazuje także na przewagę OKR nad DMF, IFNB-1a-IM, GA i TERI oraz na zbliżony efekt w porównaniu OKR z peg-IFNB-1a, wyniki nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej. Ponadto w uzyskanych wynikach uwagę zwracają szerokie przedziały ufności, będące najprawdopodobniej efektem niskiej precyzji wyników. Dodatkowo analizowane interwencje oceniono w oparciu o wartość parametru SUCRA. Najwyższą wartość tego parametru spośród porównywanych leków odnotowano dla IFNB-1b-SC (95%), a następnie dla OKR i peg-IFNB-1a (po 79%).

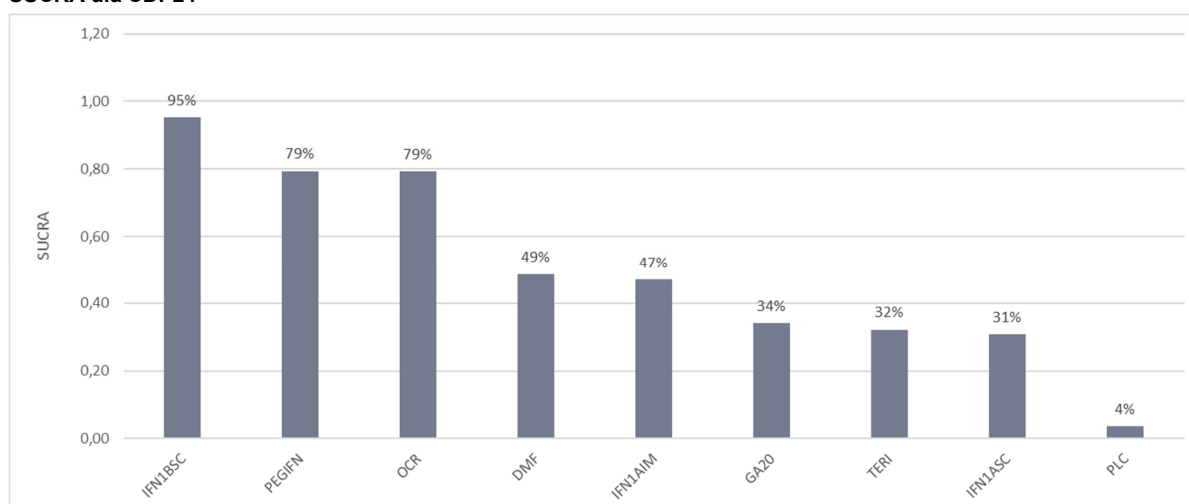
Wynik porównania OKR z IFNB-1b-SC trzeba jednak traktować z dużą ostrożnością, ponieważ jest oparty tylko o jedno badanie dla IFNB-1b-SC (INCOMIN), przeprowadzone bez zaślepienia, a ponadto obejmujące małą liczebnie próbę (po ok. 90 pacjentów w ramieniu).

Tabela 24.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – CDP24

Porównanie		Model stały HR [95% CrI]
OKR vs	Fumaran dimetylu (DMF)	0,69 [0,37; 1,28]
	Interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC)	0,60 [0,43; 0,84]
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	0,67 [0,40; 1,14]
	Interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC)	1,51 [0,69; 3,30]
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	1,04 [0,47; 2,30]
	Octan glatirameru (GA)**	0,62 [0,37; 1,02]
	Teryflunomid (TERI)	0,60 [0,32; 1,13]
	Placebo (PLC)	0,47 [0,27; 0,83]
Wartość parametru DIC*		7,7

*Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 9,2

** dawka 20 mg

Wykres 2.
SUCRA dla CDP24

5.2.3. Rzuty choroby

5.2.3.1. Roczna częstość rzutów choroby

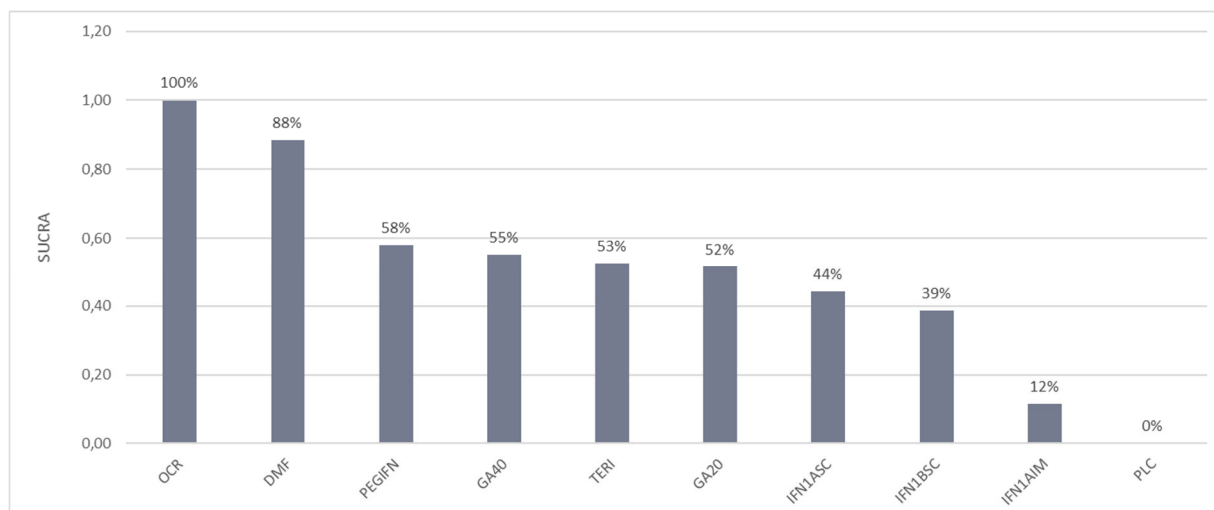
W odniesieniu do redukcji częstości rzutów stwierdzono znamiennej statystycznie przewagę OKR nad wszystkimi ocenianymi komparatorami (Tabela 25). Dodatkowo analizowane interwencje oceniono w oparciu o wartość parametru SUCRA. Najwyższą wartość tego parametru spośród porównywanych leków odnotowano dla OKR (100%).

Tabela 25.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – ARR

Porównanie	Model stały ReR [95% CrI]
Fumaran dimetylu (DMF)	0,73 [0,57; 0,92]
Interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC)	0,53 [0,46; 0,62]
Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	0,44 [0,36; 0,54]
Interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC)	0,53 [0,42; 0,65]
Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	0,57 [0,42; 0,77]
Octan glatirameru (GA)**	0,55 [0,45; 0,67]/0,56 [0,43; 0,73]
Teryflunomid (TERI)	0,55 [0,44; 0,68]
Placebo (PLC)	0,37 [0,3; 0,45]
Wartość parametru DIC*	373,5

*Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 374,8

** dawka 20 mg/40 mg

**Wykres 3.
SUCRA dla ARR****5.2.3.2. Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby**

Wyniki metaanalizy sieciowej w modelu stałym wskazują na istotne statystycznie zwiększenie szansy uniknięcia rzutu choroby w grupie OKR w porównaniu z wszystkimi ocenianymi komparatorami (Tabela 26). Dodatkowo analizowane interwencje oceniono w oparciu o wartość parametru SUCRA. Najwyższą wartość tego parametru spośród porównywanych leków odnotowano dla OKR (100%).

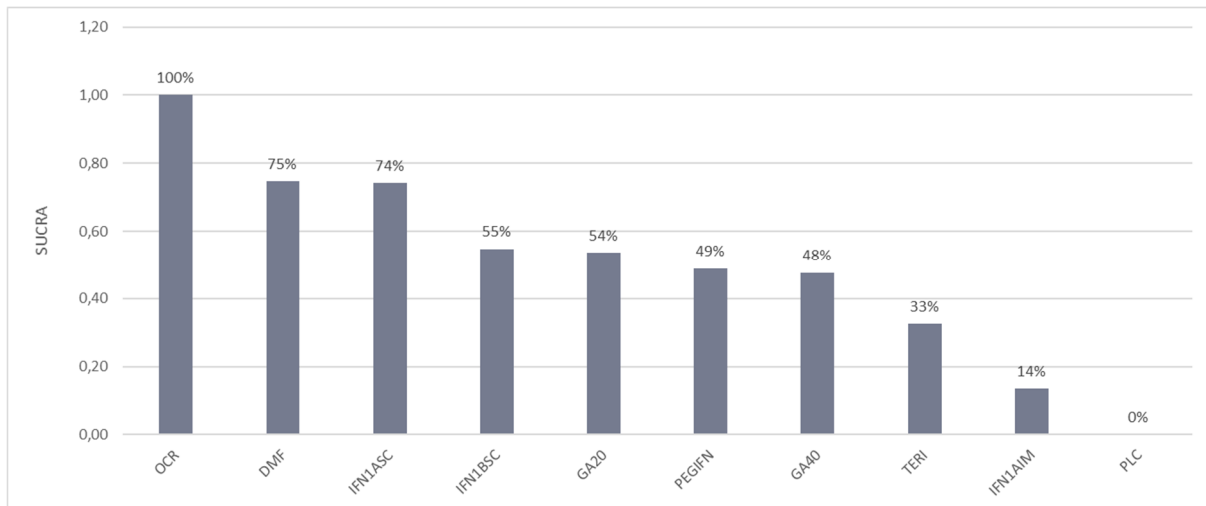
**Tabela 26.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby**

	Porównanie	Model stały OR [95% CrI]
OKR vs	Fumaran dimetylu (DMF)	2,04 [1,41; 2,96]
	Interferon beta 1a podawany podskórnym (IFNB-1a-SC)	2,05 [1,63; 2,60]
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	3,13 [2,29; 4,32]
	Interferon beta 1b podawany podskórnym (IFNB-1b-SC)	2,29 [1,60; 3,29]
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	2,38 [1,54; 3,69]
	Octan glatirameru (GA)**	2,30 [1,68; 3,16] / 2,40 [1,60; 3,59]
	Teryflunomid (TERI)	2,62 [1,82; 3,80]
	Placebo (PLC)	4,23 [3,06; 5,85]
	Wartość parametru DIC*	321,9

*Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 323,6

** dawka 20 mg/40 mg

Wykres 4.
SUCRA dla odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby



5.2.4. Zaprzestanie terapii z powodu AE

W metaanalizie sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, GA i TERI w odniesieniu do zaprzestania terapii z powodu AE. Znamienne statystycznie przewagę OKR zaobserwowano w porównaniu z IFNB-1a-SC i peg-IFNB-1a (Tabela 27). Przeprowadzając ranking ocenianych interwencji w oparciu o parametr SUCRA wykazano, iż OKR uzyskał drugą najwyższą wartość tego parametru równą 73% (za PLC).

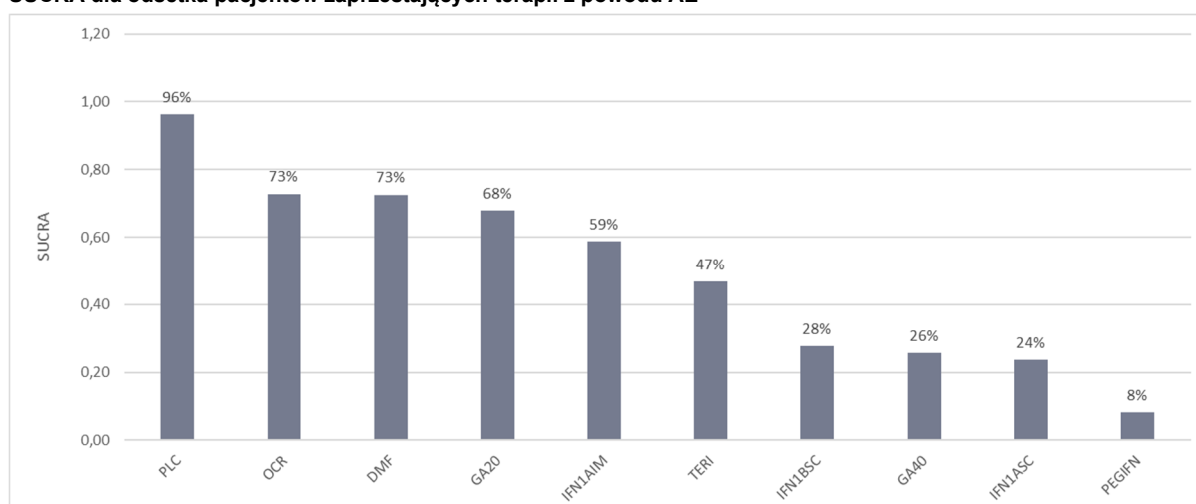
Tabela 27.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – zaprzestanie z powodu AE

Porównanie	Model stały OR [95% CrI]
Fumaran dimetylu (DMF)	0,98 [0,49; 1,95]
Interferon beta 1a podawany podskórnym (IFNB-1a-SC)	0,56 [0,35; 0,89]
Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	0,85 [0,42; 1,68]
Interferon beta 1b podawany podskórnym (IFNB-1b-SC)	0,56 [0,21; 1,40]
Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	0,34 [0,11; 0,97]
Octan glatirameru (GA)**	0,93 [0,48; 1,78] / 0,51 [0,16; 1,49]
Teryflunomid (TERI)	0,75 [0,38; 1,46]
Placebo (PLC)	1,30 [0,68; 2,47]
Wartość parametru DIC*	213,2

*Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 215

** dawka 20 mg/40 mg

Wykres 5.
SUCRA dla odsetka pacjentów zaprzestających terapii z powodu AE



5.2.5. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

Znamienną statystycznie przewagę OKR w zakresie zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny zaobserwowano w porównaniu z IFNB-1a-SC i peg-IFNB-1a, natomiast w porównaniu z pozostałymi komparatorami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (Tabela 28). Przeprowadzając ranking ocenianych interwencji w oparciu o parametr SUCRA wykazano, iż OKR uzyskał drugą najwyższą wartość tego parametru równą 79%.

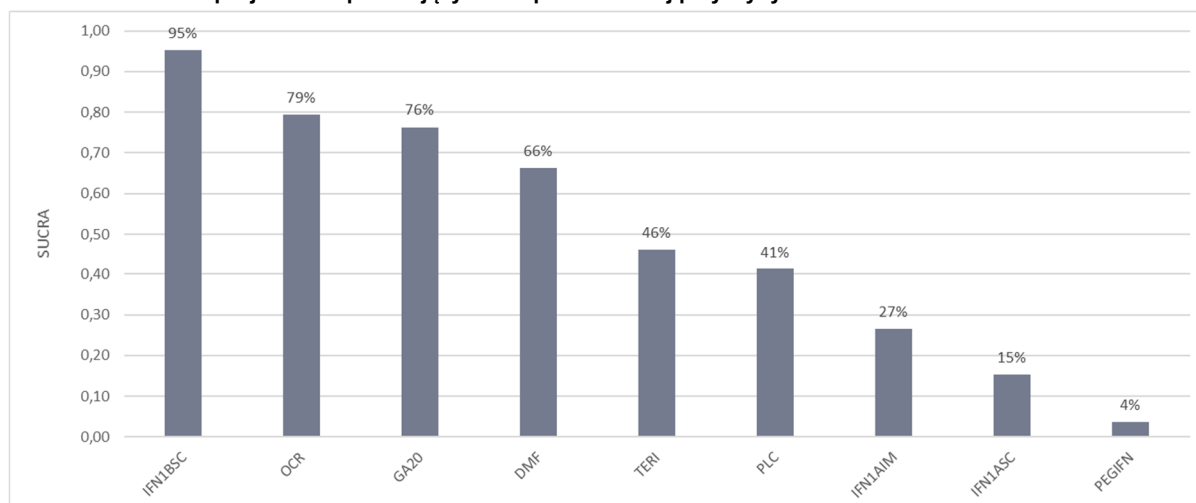
Tabela 28.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek powodu

	Porównanie	Model stały OR [95% CrI]
OKR vs	Fumaran dimetylu (DMF)	0,87 [0,56; 1,37]
	Interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC)	0,54 [0,41; 0,71]
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	0,60 [0,36; 1,03]
	Interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC)	1,18 [0,73; 1,91]
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	0,42 [0,23; 0,74]
	Octan glatirameru (GA)**	0,95 [0,63; 1,43]
	Teryflunomid (TERI)	0,75 [0,48; 1,17]
	Placebo (PLC)	0,73 [0,48; 1,11]
		Wartość parametru DIC*

*Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 244,6

** dawka 20 mg

Wykres 6.
SUCRA dla odsetka pacjentów zaprzestających terapii z dowolnej przyczyny



5.2.6. SAE

Uzyskane wyniki metaanalizy sieciowej w modelu stałym wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a komparatorami w odniesieniu ryzyka wystąpienia SAE (Tabela 26). Przeprowadzając ranking ocenianych interwencji w oparciu o parametr SUCRA wykazano, iż OKR uzyskał trzecią najwyższą wartość tego parametru równą 69%.

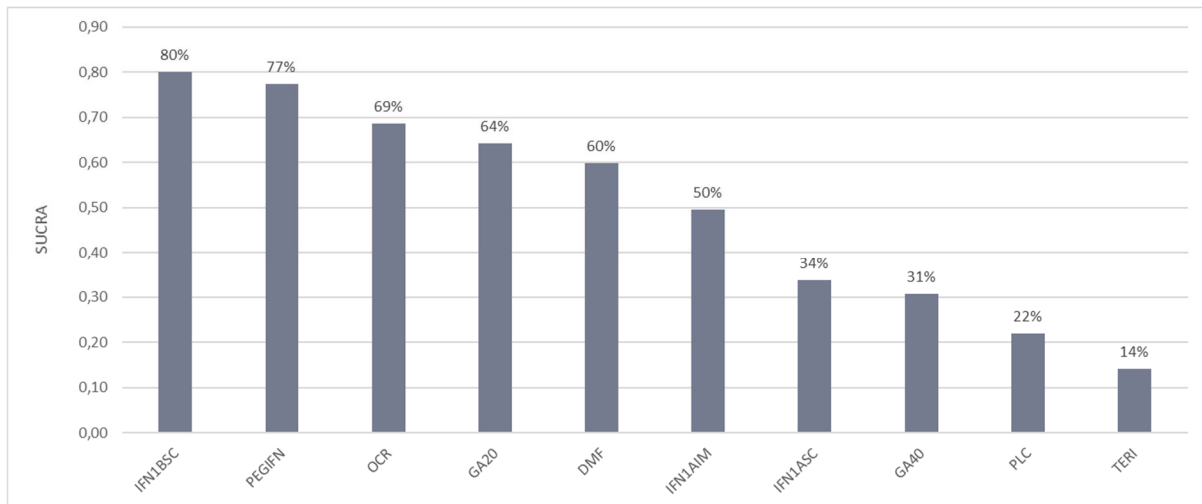
Tabela 29.
Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – SAE

	Porównanie	Model stały OR [95% CrI]
OKR vs	Fumaran dimetylu (DMF)	0,92 [0,49; 1,71]
	Interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC)	0,78 [0,54; 1,11]
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	0,86 [0,48; 1,54]
	Interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC)	1,09 [0,56; 2,11]
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	1,07 [0,53; 2,16]
	Octan glatirameru (GA)**	0,95 [0,54; 1,66] / 0,73 [0,32; 1,61]
	Teryflunomid (TERI)	0,65 [0,35; 1,25]
	Placebo (PLC)	0,72 [0,40; 1,30]
Wartość parametru DIC*		213,2

*Wartość parametru DIC dla modelu losowego wyniosła 215

** dawka 20 mg/40 mg

Wykres 7.
SUCRA dla odsetka pacjentów z SAE



5.2.7. Podsumowanie wyników porównania sieciowego

W przypadku CDP12 wykazano brak znamienych statystycznie różnic między OKR i peg-IFNB-1a. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki dla pacjentów stosujących peg-IFNB1a pochodzą z jednego badania RCT (ADVANCE) o dość krótkim okresie obserwacji (1 rok) oraz stosunkowo dużej utracie z badania (14% w grupie badanej) spowodowanej przez AE, podczas gdy pozostałe badania miały 2- lub 3-letni okres obserwacji². Trzeba też dodać, że OKR w porównaniu z peg-IFNB-1a cechował się lepszym profilem bezpieczeństwa – odnotowano znamienne statystycznie przewagę OKR nad peg-IFNB-1a w zakresie zaprzestania terapii z powodu AE oraz z powodu jakiegokolwiek przyczyny.

Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia CDP24 dla OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC. Wartość HR wskazała także na przewagę OKR nad DMF, IFNB-1a-IM, GA i TER1, aczkolwiek wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej. Dodać trzeba, że analiza wyników badań dla komparatorów wskazała, że dla większości z nich uzyskano przewagę względem PLC jedynie w odniesieniu do CDP12, a dla CDP24 różnice nie były istotne statystycznie, podczas gdy wyniki uzyskane dla OKR vs IFNB-1a-SC były spójne i dla CDP12 i dla CDP24.

Wartości parametru SUCRA dla CDP12, ARR i odsetka pacjentów bez rzutu choroby wskazały, że okrelizumab cechuje się najwyższym prawdopodobieństwem bycia najskuteczniejszą terapią spośród ocenianych opcji terapeutycznych, natomiast dla CDP24 i punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem OKR był na drugim lub trzecim miejscu odnośnie do prawdopodobieństwa bycia najskuteczniejszą (CDP24) i najbezpieczniejszą (SAE, zaprzestanie terapii z powodu AE, zaprzestanie terapii z dowolnego powodu) terapią wśród ocenianych leków.

² Spośród 24 RCT, oprócz badania ADVANCE jedynie badanie EVIDENCE miało 1-roczy okres obserwacji.

Tabela 30.
Podsumowanie wyników porównania pośredniego OKR z komparatorami

Porównanie		CDP12 HR [95% CrI]	CDP24 HR [95% CrI]	ARR ReR [95% CrI]	Bez rzutu/nawrotu OR [95% CrI]	Zaprzestanie ogółem OR [95% CrI]	Zaprzestanie z powodu AE OR [95% CrI]	SAE OR [95% CrI]
OKR vs	DMF	0,57 [0,35; 0,95]	0,69 [0,37; 1,28]	0,73 [0,57; 0,92]	2,04 [1,41; 2,96]	0,87 [0,56; 1,37]	0,98 [0,49; 1,95]	0,92 [0,49; 1,71]
	IFNB-1a-SC	0,60 [0,45; 0,81]	0,60 [0,43; 0,84]	0,53 [0,46; 0,62]	2,05 [1,63; 2,60]	0,54 [0,41; 0,71]	0,56 [0,35; 0,89]	0,78 [0,54; 1,11]
	IFNB-1a-IM	0,52 [0,33; 0,80]	0,67 [0,40; 1,14]	0,44 [0,36; 0,54]	3,13 [2,29; 4,32]	0,60 [0,36; 1,03]	0,85 [0,42; 1,68]	0,86 [0,48; 1,54]
	IFNB-1b-SC	0,49 [0,29; 0,82]	1,51 [0,69; 3,30]	0,53 [0,42; 0,65]	2,29 [1,60; 3,29]	1,18 [0,73; 1,91]	0,56 [0,21; 1,40]	1,09 [0,56; 2,11]
	peg-IFNB-1a	0,61 [0,33; 1,13]	1,04 [0,47; 2,30]	0,57 [0,42; 0,77]	2,38 [1,54; 3,69]	0,42 [0,23; 0,74]	0,34 [0,11; 0,97]	1,07 [0,53; 2,16]
	GA*	0,49 [0,30; 0,81]	0,62 [0,37; 1,02]	0,55 [0,45; 0,67] / 0,56 [0,43; 0,73]	2,30 [1,68; 3,16] / 2,40 [1,60; 3,59]	0,95 [0,63; 1,43]	0,93 [0,48; 1,78] / 0,51 [0,16; 1,49]	0,95 [0,54; 1,66] / 0,73 [0,32; 1,61]
	TERI	0,55 [0,34; 0,90]	0,60 [0,32; 1,13]	0,55 [0,44; 0,68]	2,62 [1,82; 3,80]	0,75 [0,48; 1,17]	0,75 [0,38; 1,46]	0,65 [0,35; 1,25]
	PLC	0,38 [0,25; 0,59]	0,47 [0,27; 0,83]	0,37 [0,30; 0,45]	4,23 [3,06; 5,85]	0,73 [0,48; 1,11]	1,30 [0,68; 2,47]	0,72 [0,40; 1,30]

Wyniki dla modelu stałego.

* dawka odpowiednio 20 mg i 40 mg – jeżeli nie podano dwóch wyników, to pojedynczy wynik w komórce tabeli dotyczy dawki 20 mg

5.3. Długoterminowe stosowanie okrelizumabu

W ramach analizy długoterminowej przedstawiono wyniki skumulowane badań OPERA I i OPERA II pochodzące z:

- publikacji pełnotekstowej Hauser 2020 [24] przedstawiającej dane dla 5-letniego okresu obserwacji (w tym 2-letniego okresu fazy kontrolowanej i 3-letniego okresu przedłużenia badania, w ramach którego wszyscy pacjenci otrzymywali OKR),
- abstraktu Hauser 2019 [28] przedstawiającego dane dotyczące progresji niesprawności utrwalonej przez 48 tygodni (CDP48) dla 5-letniego okresu obserwacji (w tym 2-letniego okresu fazy kontrolowanej i 3-letniego okresu przedłużenia badania, w ramach którego wszyscy pacjenci otrzymywali OKR),
- abstraktu konferencyjnego Giovannoni 2019 [26] i prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020b [34] przedstawiających dane dla 6-letniego okresu obserwacji (w tym 2-letniego okresu fazy kontrolowanej i 4-letniego okresu przedłużenia badania, w ramach którego wszyscy pacjenci otrzymywali OKR),
- abstraktu Giovannoni 2020 [37] i prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020a [39] przedstawiających dane dla 6,5-rocznego okresu obserwacji (w tym 2-letniego okresu fazy kontrolowanej i 4,5-rocznego okresu przedłużenia badania, w ramach którego wszyscy pacjenci otrzymywali OKR),
- prezentacji konferencyjnej Hauser 2020 [33] przedstawiającej wyniki bezpieczeństwa dla 7-letniego okresu obserwacji (w tym 2 letniego okresu fazy kontrolowanej i 5 letniego okresu przedłużenia badania, w ramach którego wszyscy pacjenci otrzymywali OKR).

5.3.1. Skuteczność terapii

Analiza dotycząca długoterminowej skuteczności wykazała, że **efekt terapeutyczny OKR utrzymywał się nawet przez 6,5 roku trwania leczenia.**

W 6 roku stosowania OKR CDP24 wystąpiła zaledwie u 19% pacjentów stosujących od początku OKR i u 24%, którzy po 2 latach stosowania IFNB-1a-SC stosowali 4-letnie leczenie OKR. Z kolei po 6,5-rocznym okresie obserwacji (4,5-roczne stosowanie leczenie OKR w grupie stosującej wcześniej IFNB 1a SC) CDP48 obserwowano odpowiednio u 16% i 20% pacjentów z powyższych grup (Tabela 31, Wykres 8).

Długoterminowe stosowanie OKR przyczyniło się również do postępującej redukcji ARR (dane z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020a [39] (Tabela 32, Wykres 9). Ponadto, w 5.roku stosowania OKR większość pacjentów charakteryzowała się brakiem aktywności choroby (NEDA) dotyczyło to również 55% chorych, którzy po 2-letnim okresie stosowania IFNB-1a-SC przez otrzymywali OKR (Tabela 33). Wraz czasem stosowania OKR postępowo również obniżanie

częstości występowania zmian w obrazie MRI (Tabela 34, Tabela 35, Wykres 10, Wykres 11, Wykres 12,) zmniejszenie utraty objętości mózgu jak również zmniejszenie ryzyka konieczności wspomagania chodzenia (Tabela 37, Wykres 14).

Tabela 31.

Progresja niesprawności MS dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)

Okres obserwacji	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC→OKR n/N (%)	OKR vs IFNB-1a→OKR	
			HR [95% CI]	p
CDP24				
5 lat	85/529 (16%)	92/433 (21%)	bd	0,014
6 lat*	bd/bd (19%)	bd/bd (24%)	bd	<0,05
CDP48				
5 lat**	bd/bd (10%)	bd/bd (16%)	bd	0,004
6 lat***	65/517 (13%)	78/430 (18%)	0,67 [0,51; 0,88]	0,004
6,5 roku****	78/487 (16%)	82/404 (20%)	0,72 [0,56; 0,93]	0,01
Poprawa sprawności utrwalona przez 24 tyg.				
5 lat	88/340 (26%)	67/318 (21%)	bd	0,046

*Dane dla 6 lat leczenia OKR (4. roku fazy przedłużonej) pochodzą z abstraktu Giovannoni 2019 [26]

**Dane dotyczące 5-letniego okresu obserwacji lat (3. roku fazy przedłużonej) pochodzą z abstraktu Hauser 2019 [28]

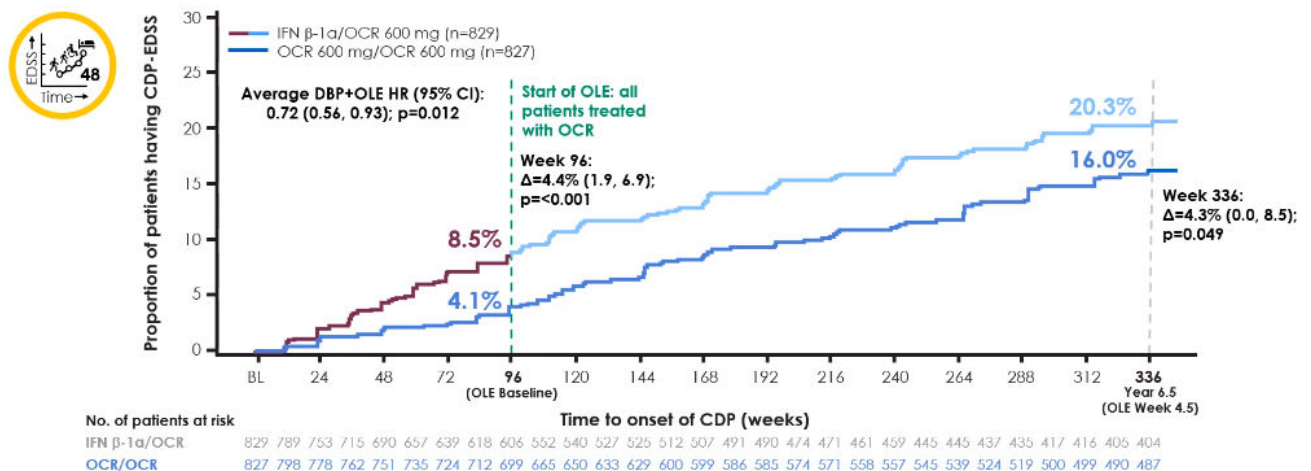
***Dane dotyczące 6-letniego okresu obserwacji lat (4. roku fazy przedłużonej) pochodzą z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020b [34]

Wszystkie pozostałe dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej Hauser 2020 [24]

****Dane dla 6,5-letniego leczenia OKR (4,5-letniej fazy przedłużonej) pochodzą z abstraktu Giovannoni 2020 [37] i prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020a [39]

Wykres 8.

Czas do wystąpienia CDP48 dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)



Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020a [39]

Tabela 32.

Roczna część rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)

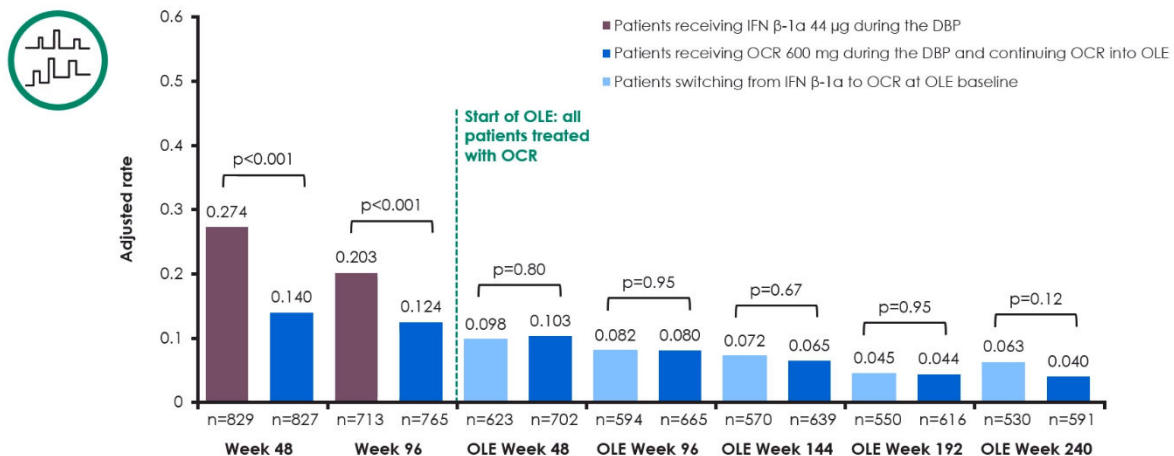
Okres obserwacji	OKR		IFNB-1a-SC→OKR		OKR vs IFNB-1a→OKR
	N	ARR [95% CI]	N	ARR [95% CI]	
5 lat	639	0,065 [bd; bd]	570	0,072 [bd; bd]	0,7

Okres obserwacji	OKR		IFNB-1a-SC→OKR		OKR vs IFNB-1a→OKR
	N	ARR [95% CI]	N	ARR [95% CI]	
6 lat*	616	0,045 [bd; bd]	550	0,043 [bd; bd]	0,91
6,5 roku**	591	0,040	530	0,063 [bd; bd]	0,12

*Dane dla 6-letniego okresu leczenia OKR (4. roku fazy przedłużonej) pochodzą z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020b [34].
 ** Dane dla 6,5 rocznego leczenia OKR (4,5 rocznej fazy przedłużonej) pochodzą z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020a [39], wartości ARR dla OKR i IFNB-1a-SC dla 6-letniego okresu obserwacji, które są również przedstawione w Giovannoni 2020a różni się od wartości podawanych w Giovannoni 2020b (0,044 i 0,045 vs 0,45 i 0,43); w Giovannoni 2020b podano także inną wartość p dla 6-letniego okresu obserwacji (p = 0,91) niż w publikacji Giovannoni 2020a (p = 0,95)

Wykres 9.

Roczna część rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)



Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020a [39]

Tabela 33.

Brak aktywności choroby (NEDA) dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)

Okres obserwacji	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC→OKR n/N (%)	OKR vs IFNB-1a→OKR
5 lat	409/625 (65%)	310/563 (55%)	<0,001

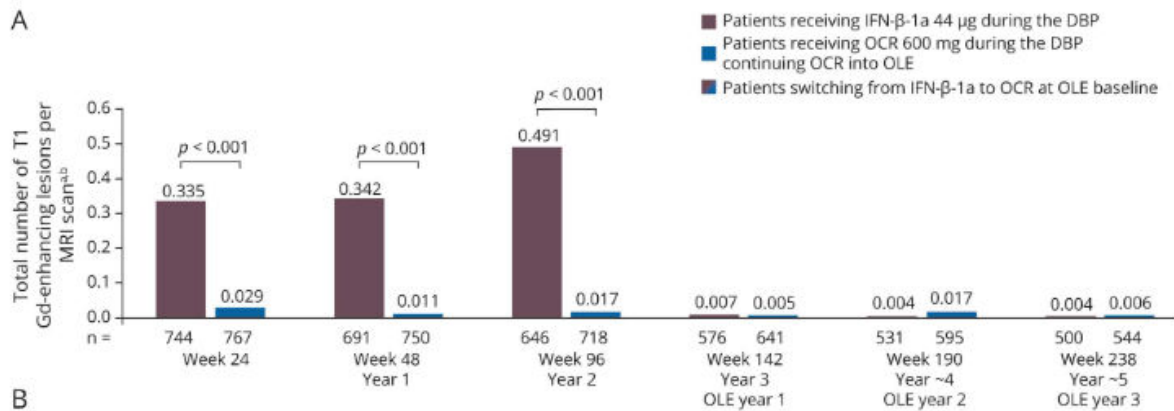
Dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej Hauser 2020 [24]

Tabela 34.

Powiększające się zmiany w obrazie T1 dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)

Okres obserwacji	OKR		IFNB-1a-SC→OKR		OKR vs IFNB-1a→OKR
	N	Liczba zmian/1 skan	N	Liczba zmian/1 skan	
5 lat	544	0,006	500	0,004	bd

Dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej Hauser 2020 [24]

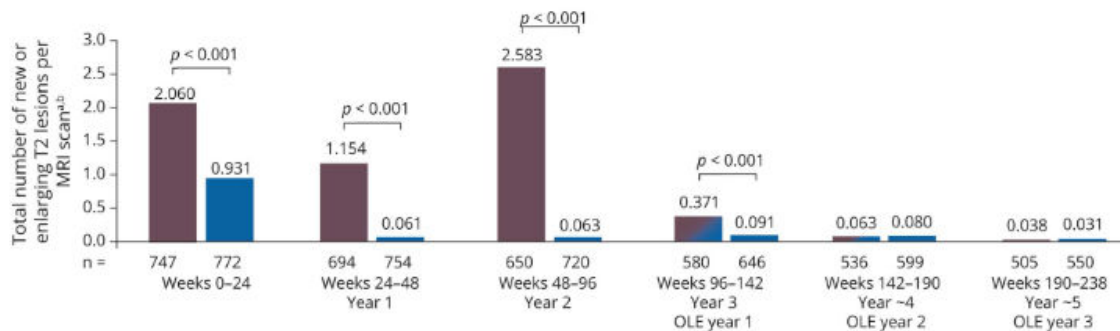
Wykres 10.**Powiększające się zmiany w obrazie T1 dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)**

Dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej Hauser 2020 [24]

Tabela 35.**Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2 dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)**

Okres obserwacji	OKR		IFNB-1a-SC→OKR		OKR vs IFNB-1a→OKR p
	N	Liczba zmian/1 scan	N	Liczba zmian/1 scan	
5 lat	550	0,031	500	0,038	bd

Dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej Hauser 2020 [24]

Wykres 11.**Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2 dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)**

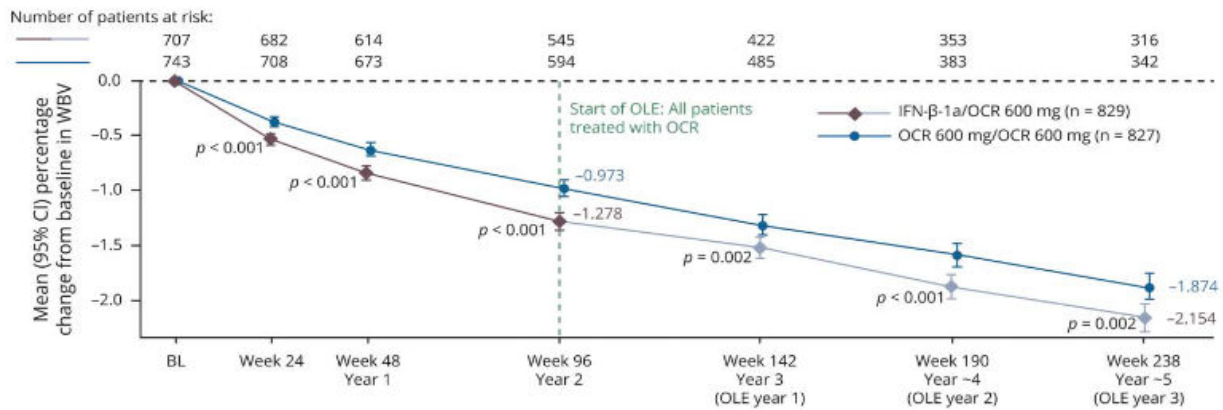
Dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej Hauser 2020 [24]

Tabela 36.**Zmiana w objętości mózgu dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)**

Okres obserwacji	OKR		IFNB-1a-SC→OKR		OKR vs IFNB-1a→OKR p
	N	Zmiana	N	Zmiana	
Średnia zmiana objętości mózgu (względem wartości wyjściowej) wyrażona w % [95% CI]					
5 lat	829	-1,874 [bd; bd]	827	-2,154 [bd; bd]	0,002
Średnia roczna zmiana objętości mózgu wyrażona w cm³					
5 rok	342	-0,354	316	-0,359	bd

Wykres 12.

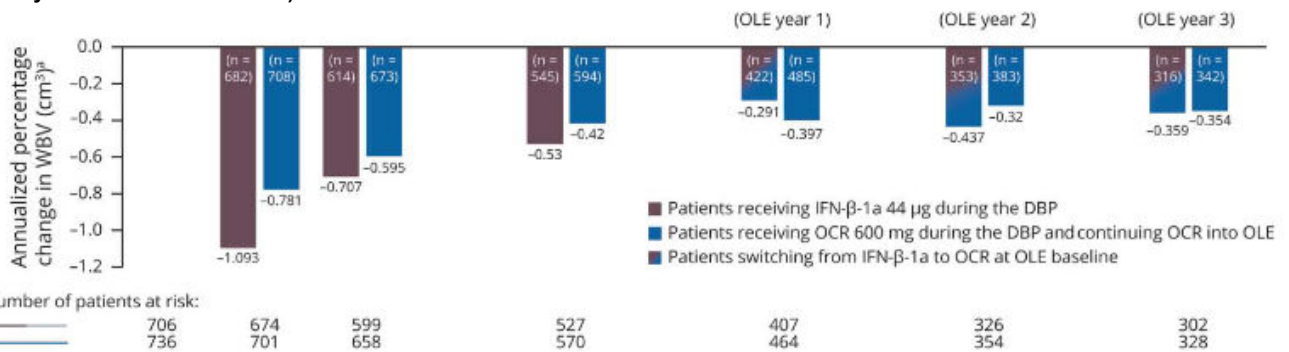
Średnia zmiana w objętości mózgu dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)



Dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej Hauser 2020 [24]

Wykres 13.

Roczna zmiana w objętości mózgu dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)



Dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej Hauser 2020 [24]

Tabela 37.

Wystąpienie konieczności wspomagania chodzenia dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)

Okres obserwacji	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC→OKR n/N (%)	OKR vs IFNB-1a→OKR	
			HR [95% CI]	p*
6 lat**	24/558 (4%)	35/487 (7%)	0,56 [0,38; 0,84]	0,004
6,5 roku***	28/541 (5%)	39/464 (8%)	0,54 [0,35; 0,83]	0,024

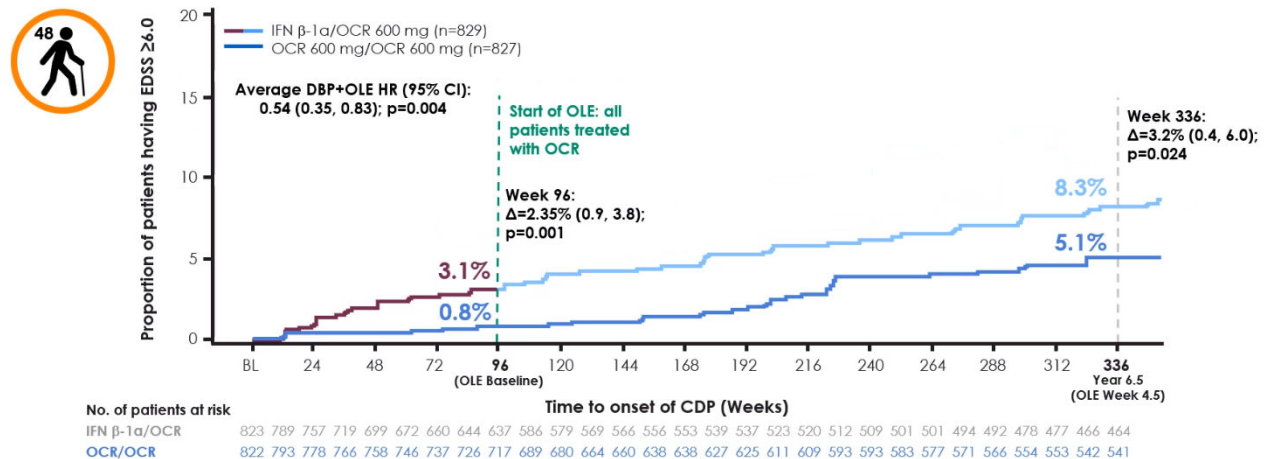
*Wyniki raportowane przez autorów publikacji

**Dane dla 6-letniego okresu leczenia OKR (4. roku fazy przedłużonej) pochodzą z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020b [34].

***Dane dla 6,5-rocznego leczenia OKR (4,5-rocznej fazy przedłużonej) pochodzą z abstraktu Giovannoni 2020 [37] i prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020a [39]

Wykres 14.

Czas do wystąpienia konieczności wspomagania chodzenia (EDSS $\geq 6,0$) potwierdzonego przez ≥ 48 tygodni dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC \rightarrow OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)



Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020a [39]

5.3.2. Bezpieczeństwo terapii

W prezentacji konferencyjnej Hauser 2020 [33] przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania OKR obejmującej 7-letni okres obserwacji. Przedstawione w postaci częstości na 100 pacjentolat dane uwzględniają pacjentów stosujących OKR przez 7 lat (w ramach 2-letniej fazy kontrolowanej i 5-letniego przedłużenia) jak i pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie OKR w ramach fazy przedłużenia po wcześniejszym stosowaniu IFNB-1a-SC (stosowanie OKR przez 5 lat). Częstość występowania wszystkich AE i SAE wśród osób stosujących OKR wyniosła odpowiednio 206 i 6 na 100 pacjentolat. Częstości te były niższe niż te obserwowane podczas pierwszej analizy 2-letniej fazy randomizowanej uwzględniającej każdą z grup (dla AE było to 290 w przypadku grupy OKR i 296 w przypadku IFNB-1a-SC, dla SAE było to odpowiednio 5,4 i 6,3 na 100 pacjentolat) Najczęściej obserwowanymi AE były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (Tabela 38).

Tabela 38.

Zdarzenie niepożądane raportowane u pacjentów przyjmujących OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)

AE	Częstość na 100 pacjentolat [95% CI]		
	Faza kontrolowana ^a	IFNB-1a-SC	Faza kontrolowana i przedłużenie (wyniki skumulowane dla OKR) ^{b,c}
Liczba pacjentów	825	826	1448
Liczba pacjentolat	1448	1399	7862
AE ogółem	290 [281; 299]	296 [287; 305]	206 [203; 209]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	2,35 [1,63; 3,28]	3,93 [2,96; 5,12]	1,25 [1,01; 1,52]
Zakażenia i zarażenie pasożytnicze	84,5 [79,9; 89,4]	67,8 [63,5; 72,2]	72,2 [70,3; 74,1]
Nowotwory	0,28 [0,08; 0,71]	0,14 [0,02; 0,52]	0,36 [0,24; 0,52]
Reakcje związane z podaniem	34,9 [31,9; 38,1]	7,9 [6,5; 9,5]	14,3 [13,5; 15,1]

AE	Częstość na 100 pacjentolat [95% CI]		
	Faza kontrolowana ^a		Faza kontrolowana i przedłużenie (wyniki skumulowane dla OKR) ^{b,c}
	OKR	IFNB-1a-SC	
SAE ogółem	5,4 [4,3; 6,7]	6,3 [5,1; 7,8]	5,9 [5,4; 6,5]
Zakażenia (SAE)	0,83 [0,43; 1,45]	1,79 [1,16; 2,64]	1,32 [1,08; 1,60]
Zgony	0,07 [0; 0,38]	0,14 [0,02; 0,52]	0,05 [0,01; 0,13]

Okres obserwacji: 7 lat (dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Hauser 2020) [33]

a) Obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali IFN β 1a podczas kontrolowanego okresu leczenia w badaniach OPERA I (cut-off kwiecień 2015) i OPERA II (cut-off: maj 2015)

b) Obejmuje pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę OKR podczas kontrolowanego leczenia i związanej z nim fazy przedłużenia badań OPERA I i OPERA II; dane dla pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy IFNB-1a) uwzględniono po rozpoczęciu leczenia OKR (cut-off dla tej analizy: styczeń 2020;

c) Zliczono wielokrotne wystąpienia tego samego AE (z wyjątkiem nowotworów złośliwych) u jednego pacjenta;

d) Wszystkie zdarzenia na podstawie klasyfikacji MedDRA (wersja 18.0 dla fazy kontrolowanej) oraz 20.1 dla fazy kontrolowanej i przedłużenia).

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

6.1. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu (OKR), fumaranu dimetylu (DMF), interferonu beta 1a podawanego podskórnie (IFNB-1a-SC), interferonu beta 1a podawanego domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferonu beta 1b podawanego podskórnie (IFNB-1b SC), pegylowanego interferonu beta 1a (Peg-IFNB-1a), octanu glatirameru (GA) i teryflunomidu (TERI) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA), w tym komunikaty i zalecenia Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Ostatniego przeszukania stron internetowych wymienionych agencji dokonano w grudniu 2020 roku. Dodatkowo poszukiwano informacji dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz komparatorów. Odnalezione komunikaty i ostrzeżenia dotyczące stosowania analizowanych substancji czynnych podsumowano poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Podsumowanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji stosowanych w RRMS

Substancja czynna	Komunikat
OKR	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia zakażeń (w tym zakażenia wirusem opryszczki) oraz zaleceń dotyczących szczepienia u niemowląt matek, które w okresie ciąży przyjmowały OKR [73] • FDA (2020): ryzyko wystąpienia reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B jest przedmiotem oceny FDA [74] • FDA (2018): ryzyko wystąpienia anafilaksji jest przedmiotem oceny FDA [75]

Substancja czynna	Komunikat
DMF	<ul style="list-style-type: none"> • URPL (2020); EMA (2020): komunikat o zgłaszanych przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu łagodnej limfopatii (liczba limfocytów $\geq 0,8 \times 10^9/l$ oraz poniżej dolnej granicy normy). Wcześniej potwierdzone przypadki PML rozpoznano wyłącznie w przebiegu umiarkowanej do ciężkiej limfopatii [76, 77] • FDA (2019): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia zakażenia wirusem opryszczki [78] • FDA (2017): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzenia pracy wątroby oraz o braku jednoznacznych powiązań pomiędzy stosowaniem DMF a zwiększonym ryzykiem wystąpieniem poważnych wad wrodzonych oraz wpływu na organizm dziecka karmionego piersią [78] • URPL (2015), MHRA (2015, 2016): przedstawienie zaleceń dotyczących podjęcia działań mających na celu zmniejszenie ryzyka PML; przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się czy wykonano pełną morfologię, posiadać dostępny wyjściowy wyn k badania MRI, poinformować pacjentów o ryzyku PML, po rozpoczęciu leczenia wykonywać pełną morfologię krwi co 3 miesiące [79–81], • EMA (2018): komunikat PRAC dotyczący występowania przypadków immunologicznej plamicy małopłytkowej oraz małopłytkowości po zastosowaniu DMF; informacje o przypadkach małopłytkowości zostały uwzględnione w ChPL [82, 83] • URPL (2014), FDA (2014): informacja o śmiertelnym przypadku PML u pacjenta przyjmującego DMF [84, 85] • EMA (2014): komunikat PRAC dotyczący przypadków wystąpienia PML u pacjentów przyjmujących DMF [86] • EMA (2014), FDA (2017): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczące ryzyka wystąpienia PML [87]
IFNB-1a SC	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących braku jednoznacznych powiązań pomiędzy stosowaniem IFNB a zwiększonym ryzykiem wystąpieniem poważnych wad wrodzonych oraz wpływu na organizm dziecka karmionego piersią [88] • URPL (2014): informacja o przypadkach wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym śmiertelne) oraz zespołu nerczycowego u pacjentów leczonych IFNB [89, 90] • EMA (2015): komunikat PRAC dotyczący możliwości występowania związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem interferonu beta i występowaniem rzadkich, ale ciężkich przypadków płucnego nadciśnienia tętniczego; komitet zalecił podmiotowi odpowiedzialnemu odpowiednie uzupełnienie ChPL [91]
IFNB-1a IM	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia anemii hemolitycznej oraz braku jednoznacznych powiązań pomiędzy stosowaniem IFNB a zwiększonym ryzykiem wystąpieniem poważnych wad wrodzonych oraz wpływu na organizm dziecka karmionego piersią [92] • URPL (2014): informacja o przypadkach wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym śmiertelne) oraz zespołu nerczycowego u pacjentów leczonych IFNB [89, 90] • EMA (2015): komunikat PRAC dotyczący możliwości występowania związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem interferonu beta i występowaniem rzadkich, ale ciężkich przypadków płucnego nadciśnienia tętniczego; komitet zalecił podmiotowi odpowiedzialnemu odpowiednie uzupełnienie ChPL [91]
IFNB-1b SC	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia anemii hemolitycznej^a oraz mikroangiopatii zakrzepowej [93, 94] • FDA (2016): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia anafilaksji i innych reakcji alergicznych lub polekowego tocznia rumieniowatego [93, 94] • URPL (2014): informacja o przypadkach wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym śmiertelne) oraz zespołu nerczycowego u pacjentów leczonych IFNB [89, 90], • EMA (2015): komunikat PRAC dotyczący możliwości występowania związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem interferonu beta i występowaniem rzadkich, ale ciężkich przypadków płucnego nadciśnienia tętniczego; komitet zalecił podmiotowi odpowiedzialnemu odpowiednie uzupełnienie ChPL [91]
peg-IFNB-1a	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia anemii hemolitycznej oraz braku jednoznacznych powiązań pomiędzy stosowaniem IFNB a zwiększonym ryzykiem wystąpieniem poważnych wad wrodzonych oraz wpływu na organizm dziecka karmionego piersią [95] • URPL (2014): informacja o przypadkach wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym śmiertelne) oraz zespołu nerczycowego u pacjentów leczonych IFNB [89, 90] • EMA (2015): komunikat PRAC dotyczący możliwości występowania związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem interferonu beta (w tym formy pegylowanej) i występowaniem rzadkich, ale ciężkich przypadków płucnego nadciśnienia tętniczego; komitet zalecił podmiotowi odpowiedzialnemu odpowiednie uzupełnienie ChPL [91]

Substancja czynna	Komunikat
GA	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020)^b: dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby [96] • FDA (2019): ryzyko nieprawidłowego użycia urządzenia jest przedmiotem oceny FDA [97]
TERI	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia łuszczycy lub pogorszenia stanu łuszczycy [98] • FDA (2019): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących toksycznego wpływu na płód [98] • EMA (2019): komunikat PRAC dotyczący występowania przypadków łuszczycy po zastosowaniu TERI, informacje o przypadkach łuszczycy zostały uwzględnione w ChPL [99, 100], • EMA (2018): komunikat PRAC dotyczący występowania przypadków dyslipidemii po zastosowaniu TERI, informacje o przypadkach dyslipidemii zostały uwzględnione w ChPL [101, 102] • EMA (2017): komunikat PRAC o konieczności oznaczania poziomu albuminy i skorygowaniu wartości poziomu wapnia podczas leczenia z zastosowaniem TERI (zalecenie spowodowane stosowaniem różnych analizatorów wapnia i możliwości uzyskiwania fałszywych wyników poziomów stężenia wapnia) [103] • FDA (2016): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia trombocytopenii, nadwrażliwości, ciężkich reakcji skórnych oraz śródmiąższowej choroby płuc [98]

DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); OKR – okrelizumab; Peg-IFN– pegylowany interferon; PML – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*); SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); TERI– teryflunomid
a) Dotyczy wyłącznie produktu leczniczego Extavia®.
b) Dotyczy wyłącznie produktu leczniczego Copaxone®.

6.2. Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO

Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)

Poniżej zostały przedstawione dane agencji EMA, które pobrano z europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek Unii Europejskiej:

- Okrelizumabu (rok 2018) zgłoszono 4 551 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- Fumaranu dimetylu (rok 2014) zgłoszono 20 674 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- Interferonu beta-1a (rok 1997) zgłoszono 39 040 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu – dotyczy preparatów podawanych podskórnie i domięśniowo,
- Interferonu beta-1b (rok 1995) zgłoszono 9 431 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- Pegylowanego interferonu beta-1a (rok 2014) zgłoszono 4 428 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,

- Octanu glatirameru (rok 2015) zgłoszono 20 745 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- Teryflunomidu (rok 2013) zgłoszono 9 674 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 40) [104].

Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO

Ponadto poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Daty wprowadzenia na rynek USA poszczególnych produktów leczniczych są późniejsze niż daty zgłoszenia pierwszego zdarzenia niepożądanego. Od czasu zgłoszenia pierwszego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu:

- Okrelizumabu (rok 2008) zgłoszono 14 905 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: infekcje i infestacje,
- Fumaranu dimetylu (rok 1988) zgłoszono 118 319 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia układu nerwowego,
- Interferonu beta-1a (rok 1996) zgłoszono 180 547 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- Interferonu beta-1b (rok 1996) zgłoszono 48 283 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- Pegylowanego interferonu beta-1a (rok 2013) zgłoszono 24 100 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- Octanu glatirameru (rok 1999) zgłoszono 75 851 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- Teryflunomidu (rok 2010) zgłoszono 32 335 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia układu nerwowego (Tabela 41) [105].

Tabela 40.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na grudzień 2020)*
[104]

Zdarzenia niepożądane	OKR	DMF	IFNB-1a (SC i IM)	IFNB-1b	peg-IFNB-1a	GA	TERI
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	4 551	20 674	39 040	9 431	4 428	20 745	9 674

DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); OKR – okrelizumab; peg-IFN– pegylowany interferon; SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); TERI– teryflunomid

*Sprawdzano 11 grudnia 2020 roku, a ostatnie dostępne dane są z 5 grudnia 2020 roku.

Tabela 41.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2020)* [105]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu						
	OKR	DMF	IFNB-1a (SC i IM)	IFNB-1b	peg- IFNB-1a	GA	TERI
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2008	1988	1996	1996	2013	1999	2010
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	436	2 919	3 062	801	470	744	760
Zaburzenia serca	494	2 175	7 198	1 317	378	3 046	787
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	19	146	606	109	26	156	41
Zaburzenia słuchu i błędnika	338	1 618	2 525	398	231	651	544
Zaburzenia endokrynologiczne	61	323	1 501	327	76	131	173
Zaburzenia wzroku/oka	486	4 462	8 711	1 740	600	2 143	1 782
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 559	33 405	16 721	3 347	1 523	6 368	8 730
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 779	32 327	84 141	32 456	14 159	48 177	11 367
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	105	1 007	3 540	724	181	479	571
Zaburzenia układu immunologicznego	502	2 312	3 059	585	326	3 176	617
Infekcje i infestacje	5 227	11 613	23 182	4 438	2 023	4 010	4 401
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2 162	16 113	28 686	4 7824	2 577	7 373	5 802
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	1 825	12 005	17 247	4 056	1 998	3 788	5 447
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	358	3 996	6 167	860	408	722	1 288
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 615	11 336	27 953	5 591	2 957	6 376	5 060
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	447	2 713	9 222	1 030	311	1 399	593
Zaburzenia układu nerwowego	3 844	36 160	66 201	13 056	6 223	18 740	12 419
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	160	810	2 527	344	178	775	98
Problemy z produktem	19	123	1 638	513	1 263	1 317	74
Zaburzenia psychiczne	1 021	9 766	23 140	4 165	1 804	4 192	3 453
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	449	2 552	6 454	1 151	341	1 091	1 489
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	204	1 125	2 843	491	178	568	567
Zaburzenia układu oddechowego	1 974	5 298	9 501	1 863	599	6 635	2 388
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 304	16 195	11 162	3 515	2 092	9 997	8 430
Okoliczności społeczne	100	442	1 536	271	34	578	783
Procedury chirurgiczne i medyczne	59	2 285	6 236	812	198	1 380	1 045

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu						
	OKR	DMF	IFNB-1a (SC i IM)	IFNB-1b	peg- IFNB-1a	GA	TERI
Zaburzenia naczyniowe	723	22 642	8 780	1 380	528	3 979	1 749

DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); OKR – okrelizumab; peg-IFN– pegylowany interferon; SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); TERI– teryflunomid
* Sprawdzano 29 października roku.

6.3. Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL

Profil bezpieczeństwa okrelizumabu (OKR), fumaranu dimetylu (DMF), interferonu beta 1a podawanego podskórnie (IFNB-1a SC), interferonu beta 1a podawanego domięśniowo (IFNB-1a IM), interferonu beta 1b podawanego podskórnie (IFNB-1b SC), pegylowanego interferonu beta 1a (Peg-IFNB-1a), octanu glatirameru (GA) i teryflunomidu (TERI) analizowano także w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w przypadku okrelizumabu dotyczyły reakcji związanych z wlewem oraz zakażeń. Terapia fumaranem dimetylu często wiąże się z ryzykiem wystąpienia nagłego zaczerwienienia skóry oraz zdarzeń ze strony układu pokarmowego. W przypadku stosowania interferonów często dochodzi do wystąpienia objawów grypopodobnych. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane terapii octanem glatirameru obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Z kolei pacjenci otrzymujący teryflunomid najczęściej zgłaszali takie objawy jak ból głowy, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, nudności i łysienie (Tabela 42, Tabela 43) [106–119].

Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania okrelizumabu dotyczyły występowaniem reakcji związanych z wlewem, zakażeń oraz ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku fumaranu dimetylu zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia zmian w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek, polekowego uszkodzenia wątroby oraz postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. Podczas leczenia interferonem beta (tym również Peg-IFN-B1a) zgłaszano przypadki wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej, w tym przypadki śmiertelne, a także zespołu nerczycowego. W trakcie terapii interferonem beta może wystąpić także uszkodzenie wątroby, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia czynności wątroby, nerek i dróg moczowych oraz zmiany w wynikach badań laboratoryjnych. Do najważniejszych specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania octanu glatirameru należało konieczność poinformowania pacjenta o zdarzeniach niepożądanych pojawiających się krótko po podaniu leku, takie jak rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz. W trakcie terapii teryflunomidem należy zwrócić uwagę na wpływ leku na wątrobę, reakcje ze strony układu oddechowego, zaburzenia hematologiczne oraz reakcje skórne (Tabela 44) [106–119].

Tabela 42.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dotyczącego substancji stosowanych w RRMS [106–119]

Substancja lecznicza	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
OKR	<ul style="list-style-type: none"> Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z wlewem oraz zakażenia
DMF	<ul style="list-style-type: none"> Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 10\%$) u pacjentów leczonych fumanem dimetylu były nagłe zaczerwienienia skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (tj. biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu). Objawy te pojawiały się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca)
IFNB-1a SC	<ul style="list-style-type: none"> Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia
IFNB-1a IM	<ul style="list-style-type: none"> Najczęstszym występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu AVONEX są objawy grypopodobne. Najczęściej opisywane objawy grypopodobne to: bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności. Objawy grypopodobne są szczególnie nasilone w początkowej fazie leczenia, a częstość ich występowania zmniejsza się podczas kontynuowania terapii Po wstrzyknięciu leku mogą wystąpić przejściowe objawy neurologiczne przypominające objawy nasilenia stwardnienia rozsianego (SR). W każdym momencie leczenia może wystąpić przejściowe wzmoczenie napięcia mięśniowego i (lub) ciężkie osłabienie mięśniowe uniemożliwiające wykonywanie ruchów dowolnych
IFNB-1b SC	<ul style="list-style-type: none"> Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikający głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego i reakcji w miejscu wstrzyknięcia Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu Betaferon/Extavia. Zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem Betaferon/Extavia
peg-IFNB-1a	<ul style="list-style-type: none"> Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADR) (występujących częściej niż w przypadku stosowania placebo) po podaniu podskórnie produktu Pegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów
GA	<ul style="list-style-type: none"> We wszystkich badaniach klinicznych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi reakcjami zgłaszanymi przez większość pacjentów przyjmujących produkt Copaxone/ Glatiramer acetate Teva/Remurel. W badaniach z grupą kontrolną liczba pacjentów zgłaszających te reakcje co najmniej raz, była większa wśród pacjentów przyjmujących produkt Copaxone/Glatiramer acetate Teva/Remurel (70%) w porównaniu do grupy placebo (37%) Do najczęstszych reakcji miejscowych, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu należały: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie, nadwrażliwość oraz rzadkie przypadki lipoatrofii i martwicy skóry
TERI	<ul style="list-style-type: none"> Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących teryflunomid były: ból głowy, biegunka, zwiększenie aktywności AIAT, nudności i łysienie Ból głowy, biegunka, nudności i łysienie były łagodne lub umiarkowane, były przemijające i rzadko prowadziły do przerwania leczenia

AIAT – aminotransferaza alaninowa; DMF– fuman dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); OKR – okrelizumab; peg-IFN– pegylowany interferon; SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); TERI– teryflunomid

Tabela 43.
Zestawienie bardzo częstych i częstych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych substancjami stosowanymi w RRMS [106–119]

Substancja czynna	Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
OKR	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, grypa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi, reakcja związana z wlewem	zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej, kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi, neutropenia
DMF	nagle zaczerwienienie skóry, biegunka, nudności, bóle w nadbrzuszu, ból brzucha, obecność ciał ketonowych w moczu	zapalenie żołądka i jelit, limfopenia, leukopenia, uczucie pieczenia, uderzenia gorąca, wymioty, niestrawność, zapalenie żołądka, zaburzenia żołądka i jelit, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, świąd, wysypka, rumień, białkomocz, uczucie gorąca, obecność a buminy w moczu, zmniejszenie liczby białych krwinek
IFNB-1a SC	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból głowy, stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, depresja, bezsenność, biegunka, wymioty, nudności, świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie, ból mięśni, ból stawów, ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka
IFNB-1a IM	ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się	zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, spastyczność mięśni, niedoczulica, wyciek wodnisty z nosa, wymioty, biegunka, nudności, wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia, kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, brak łaknienia, nagłe zaczerwienienie, ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się, depresja, bezsenność
IFNB-1b SC	bóle stawów	niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie, krwotok miesięczkowy
peg-IFNB-1a	bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, choroba grypopodobna, gorączka, dreszcze, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie	depresja, nudności, wymioty, łysienie, świąd, hipertermia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, ból, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenie gamma-glutamylotransferazy, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie temperatury ciała

Substancja czynna	Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
GA	zakażenie, grypa, niepokój, lęk, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń, duszność, nudności, wysypka, ból stawów, ból pleców, astenia, ból w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból	zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy, łagodny nowotwór skóry, nowotwór, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, nadwrażliwość, anoreksja, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, nerwowość, zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie, podwójne widzenie, zaburzenia oczu, zaburzenia ucha, kołatania serca, częstoskurcz, kaszel, sezonowy nieżyt nosa, zaburzenia odbytniczo-odbytowe, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przełykaniem, nietrzymanie kału, wymioty, nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby, wylew podskórny lub dotkankowy, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry, pokrzywka, ból szyi, nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu, dreszcze, obrzęk twarzy, atrofia w miejscu wstrzyknięcia, reakcje miejscowe, obrzęk obwodowy, obrzęk, gorączka
TERI	ból głowy, biegunka, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, łysienie	grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp, neutropenia, niedokrwistość, łagodne reakcje alergiczne, lęk, parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, ból w nadbrzuszu, wymioty, ból zęba, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypka, trądzik, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból stawów, częstomocz, obfite miesiączkowanie, ból, astenia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); OKR – okrelizumab; peg-IFN– pegylowany interferon; SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); TERI– teryflunomid

Tabela 44.
Zestawienie najważniejszych specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących substancji stosowanych w RRMS [106–119]

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
OKR	Reakcje związane z wlewem	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Ocrevus wiąże się z występowaniem reakcji związanych z wlewem (świądu, wysypki, pokrzywki, rumienia, podrażnienia gardła, bólu jamy ustnej i gardła, duszności, obrzęku gardła lub krtani, zaczerwienienia twarzy, hipotensji, gorączki, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności i częstoskurczu)
	Reakcje nadwrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> Może również wystąpić reakcja nadwrażliwości (ostra reakcja alergiczna na produkt leczniczy)
	Zakażenie	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Ocrevus musi być opóźnione u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu ustąpienia tego zakażenia
	PML	<ul style="list-style-type: none"> Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, ponieważ zakażenie wirusem Johna Cunninghama (JC) powodującym PML obserwowano u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	<ul style="list-style-type: none"> Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach prowadząca do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu, była zgłaszana u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
DMF	Nowotwory złośliwe	<ul style="list-style-type: none"> W badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną liczbę nowotworów złośliwych (w tym raka piersi) u pacjentów leczonych okrelizumabem, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Jednak zapadalność mieściła się w przedziale wartości przewidywanych dla populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym
	Badania krwi/analizy laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny całkowitej U pacjentów leczonych produktem Tecfidera może wystąpić ciężka i długotrwała limfopenia
	PML	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii
	Nagłe zaczerwienienie skóry	<ul style="list-style-type: none"> Nagłe zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych produktem Tecfidera
	Reakcje anafilaktyczne	<ul style="list-style-type: none"> Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu produktu Tecfidera. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, wysypka lub pokrzywka
	Zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem Tecfidera i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna Stosowanie produktu Tecfidera wiązało się z przypadkami półpaśca
	Zespół Fanconiego	<ul style="list-style-type: none"> Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego
IFNB-1a SC	Mikroangiopatia zakrzepowa	<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej płamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS)
	Martwica w miejscu wstrzyknięcia	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia
	Zaburzenia czynności wątroby	<ul style="list-style-type: none"> W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN)
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych (zespół nerczycowy)	<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii
	Zmiany wyników badań laboratoryjnych	<ul style="list-style-type: none"> Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych
	Zaburzenia czynności tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
IFNB-1a IM	Przeciwciała neutralizujące	<ul style="list-style-type: none"> W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 m krogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna).
	Mikroangiopatia zakrzepowa	<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS)
	Zespół nerczycowy	<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii
	Zaburzenia czynności wątroby	<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia interferonem beta, w badaniach po wprowadzeniu leku na rynek, opisywano uszkodzenie wątroby, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby
	Zmiany wyników badań laboratoryjnych	<ul style="list-style-type: none"> Z leczeniem interferonem są związane nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych
	Przeciwciała neutralizujące	<ul style="list-style-type: none"> U leczonych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciw produktowi AVONEX. U niektórych pacjentów przeciwciała te (przeciwciała neutralizujące) zmniejszają <i>in vitro</i> aktywność interferonu beta-1a. Dane zebrane u pacjentów leczonych produktem AVONEX do trzech lat, wskazują, że u około 5% do 8% pacjentów zostają wytworzone przeciwciała neutralizujące
	Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie cytokin pacjentom z istniejącą wcześniej gammopatią monoklonalną związane było z rozwojem zespołu przeciekania włósniczkowego z objawami wstrząsopodobnymi i zgonem
	Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> W czasie stosowania produktu Betaferon/Extavia rzadko obserwowano zapalenie trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów we krwi
	Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD)
	IFNB-1b SC	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Zespół nerczycowy		<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii
Mikroangiopatia zakrzepowa		<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS)

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
peg-IFNB-1a	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka) W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się Betaferon/Extavia, obserwowano martwicę
	Immunogenność (przeciwciała neutralizujące)	<ul style="list-style-type: none"> Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku tego produktu istnieje ryzyko immunogenności W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy krwi w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów
	Uszkodzenie wątroby	<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby Podczas leczenia produktem Plegridy obserwowano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych
	Reakcje nadwrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, włączając anafilaksję, jako rzadkie powikłania leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	<ul style="list-style-type: none"> Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia
	Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię U pacjentów leczonych produktem Plegridy obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych (zespół nerczycowy)	<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii
	Mikroangiopatia zakrzepowa	<ul style="list-style-type: none"> Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS)
	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	<ul style="list-style-type: none"> Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
	Immunogenność (przeciwciała neutralizujące)	<ul style="list-style-type: none"> Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw produktowi Plegridy Z danych pochodzących od pacjentów leczonych tym lekiem przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
GA	Informacje ogólne	<ul style="list-style-type: none"> • Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu Copaxone/Glatiramer acetate Teva/Remurel u pacjenta mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz. Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw • W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki i(lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne • W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna lub pokrzywka) • W surowicy krwi pacjentów, otrzymujących długotrwale codzienne wstrzyknięcia produktu Copaxone/Glatiramer acetate Teva/Remurel, wykryto przeciwciała reagujące z octanem glatirameru. Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z octanem glatirameru są przeciwciałami neutralizującymi lub, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną produktu Copaxone/Glatiramer acetate Teva/Remurel
	Wpływ na wątrobę	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Hipoproteinemia	<ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na to, że teryflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albuminy, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teryflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym
	Ciężenie tętnicze krwi	<ul style="list-style-type: none"> • Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
	Zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, rozpoczęcie leczenia teryflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia
TERI	Reakcje ze strony układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> • Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. Interstitial lung disease) była zgłaszana podczas stosowania teryflunomidu po dopuszczeniu do obrotu
	Zaburzenia hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej • Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej niedokrwistość, leukopenia i (lub) małopłytkowość oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego, bądź narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego
	Reakcje skórne	<ul style="list-style-type: none"> • Po wprowadzeniu teryflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwicę toksyczno-rozplywną naskórka) związane z jego stosowaniem • W czasie stosowania teryflunomidu zgłaszano przypadki świeżo rozpoznanej łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej) oraz nasilenia wcześniejszych zmian łuszczycowych
	Neuropatia obwodowa	<ul style="list-style-type: none"> • Wśród pacjentów przyjmujących produkt Aubagio zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej

AIAT – aminotransferaza alaninowa; DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); OKR – okrelizumab; peg-IFN– pegylowany interferon; PML – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*); SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); TERI– teryflunomid

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 9 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność OKR w terapii RRMS. Na podstawie oceny przeprowadzonej z wykorzystaniem skali AMSTAR 2 stwierdzono, że 1 przegląd cechował się umiarkowaną wiarygodnością, 5 przeglądów niską wiarygodnością, a 3 pozostałe – krytycznie niską. Charakterystyki przeglądów oraz szczegółową ocenę przedstawiono poniżej (Tabela 45, Tabela 46).

Tabela 45.
Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych dla OKR

Cel	Rodzaj analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR 2
Deleu 2016						
Porównanie skuteczności klinicznej DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	MEDLINE, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, strony American Academy of Neurology (AAN), European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), FDA, EMA ^a (przeszukanie przeprowadzone we wrześniu 2016 roku)	<ul style="list-style-type: none"> • OKR* • GA • DMF, • IFNB-1a, • iIFNB-1b • TERI, • Peg-IFNB-1a • ALEM, • DAC, • FIN, • NAT, • MITOKSANTRON 	<ul style="list-style-type: none"> • OKR: 2 RCT (bd) • pozostałe interwencje: 23 RCT (bd) 	<p>Wykazano, że w badaniach porównujących skuteczność OKR* z IFNB-1a-SC, terapia OKR prowadziła do znaczącej redukcji ARR w ciągu 2 lat (46–47%), CDP12 (37–43%) oraz aktywności choroby w obrazie MRI, m.in. liczby zmian Gd+ (94-95%) oraz liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 (77-83%).</p> <p>W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa OKR był zbliżony do PLC. Nie obserwowano występowania oportunistycznych infekcji lub istotnych klinicznie zmian wyników badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych OKR. Zaleca się jednak ostrożność w stosowaniu OKR do czasu lepszego poznania jego profilu bezpieczeństwa (m.in. w odniesieniu do ryzyka wystąpienia PML).</p>	Krytycznie niska

Cel	Rodzaj analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR 2
Giovannoni 2020						
Porównanie skuteczności DMT z PLC w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	MEDLINE, MEDLINE In-Process, MEDLINE Daily Update, MEDLINE Epub Ahead of Print, PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Science Citation Index (SCI), National Institutes of Health (NIH) ClinicalTrials.gov, World Health Organization (WHO), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), PharmNetBund, EU Clinical Trials Register (EUCTR), International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) Registry, electronic medicines compendium (eMC) I EMA (przeszukanie ograniczone do czerwca 2018 roku)	<ul style="list-style-type: none"> • OKR • GA • DMF • IFNB-1a, • IFNB-1b • TERI, • Peg-IFNB-1a, • ALEM, • KLAD, • FIN, • NAT, • PLC, 	<ul style="list-style-type: none"> • OKR: 2 RCT (bd) • pozostałe interwencje: 31 RCT (bd) 	Wykazano, że jedynie terapia OKR (poza ALEM lub ALEM i NAT niebędących komparatorami w niniejszej analizie) prowadziła do istotnej statystycznie redukcji CDP12 i CDP24 w porównaniu z PLC. Wszystkie interwencje wykazywały statystycznie istotną przewagę nad PLC odnośnie ARR, przy czym OKR wykazywał największe prawdopodobieństwo skuteczności spośród komparatorów będących komparatorami w niniejszej analizie tj. GA, IFNB, Peg-IFNB, TERI, DMF). Nie obserwowano różnic między OKR i innymi komparatorami odnośnie występowania SAE	Niska jakość

Cel	Rodzaj analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR 2
Li 2019						
Porównanie skuteczności klinicznej DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov i Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (data przeszukania: 31 października 2018 roku)	<ul style="list-style-type: none"> • OKR • GA • DMF • IFNB-1a, • IFNB-1b • TERI, • Peg-IFNB-1a, • ALEM, • DAC, • FIN, • NAT, • MITOKSANTRON, • PLC 	<ul style="list-style-type: none"> • 23 RCT (14 097), w tym 2 badania dla OKR i 21 dla pozostałych interwencji 	Wykazano, że terapia OKR cechuje się istotną statystycznie przewagą nad IFNB-1a, IFNB-1b, DMF, TERI, GA (24%–43%) i PLC (51%) odnośnie zmniejszenia odsetka pacjentów z rzutem choroby występującym w ciągu 24 miesięcy. Terapia OKR wykazywała również znamienne statystycznie przewagę nad IFNB-1a, IFNB-1b, TERI, GA (37%–58%) i PLC (63%) względem zmniejszenia odsetka pacjentów z trwałym pogorszeniem niesprawności w 24 miesiącu leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR i pozostałymi DMT odnośnie do zaprzestawiania terapii z powodu AE i występowania AE pomiędzy OKR i pozostałymi DMT	Niska jakość
Lucchetta 2018						
Porównanie skuteczności klinicznej DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	PubMed, Scopus, clinicaltrials.gov (ostatnia aktualizacja przeszukania przeprowadzona w maju 2017 roku)	<ul style="list-style-type: none"> • OKR • GA • DMF • IFNB-1a, • IFNB-1b • TERI, • Peg-IFNB-1a, • ALEM, • DAC, • KLAD, • RTX, • FIN, • NAT, • MITOKSANTRON, • PLC 	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: 40 RCT (29 150) • Metaanaliza: 37 RCT (bd) 	Wykazano, że terapia OKR prowadziła do istotnej statystycznie redukcji ARR (różny okres obserwacji) w porównaniu z IFNB-1a, DMF, Peg-IFNB-1a, TERI, GA (22%–56%) oraz PLC (63%). Ponadto OKR przyczyniał się do istotnej statystycznie redukcji CDP12 w porównaniu z IFNB-1a, IFNB-1B, GA (36%–54%) i PLC (69%) oraz do redukcji CDP24 w porównaniu z GA, IFNB-1a (37%–60%) i PLC (49%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR i pozostałymi DMT odnośnie do zaprzestawiania terapii z powodu AE w ciągu 96 tygodni leczenia	Umiarkowana jakość

Cel	Rodzaj analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR 2
Lucchetta 2019						
Porównanie profilu bezpieczeństwa DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	PubMed, Scopus, clinicaltrials.gov (przeszukanie przeprowadzone w kwietniu 2018 roku)	<ul style="list-style-type: none"> • OKR* • GA • DMF • IFNB-1a, • IFNB-1b • TERI, • Peg-IFNB-1a, • ALEM, • DAC, • FIN, • NAT, • PLC 	<ul style="list-style-type: none"> • 33 RCT (bd) • 14 badań obserwacyjnych (bd) 	Wykazano, że terapia OKR* prowadziła do redukcji AE w porównaniu z GA, IFNB-1a i Peg-IFNB-1a. Różnice nie były jednak istotne statystycznie.	Niska jakość
McCool 2019						
Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa OKR z pozostałymi DMT	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Library, strony konferencji naukowych, rejestry badań klinicznych, strony agencji HTA,	<ul style="list-style-type: none"> • OKR • GA • DMF • IFNB-1a, • IFNB-1b • TERI, • Peg-IFNB-1a, • ALEM, • DAC, • KLAD, • FIN, • NAT, • PLC 	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: 46 RCT (bd), w tym 3 badania dla OKR • Metaanaliza: 33 RCT, w tym 2 badania dla OKR 	<p>Wykazano, że OKR prowadził do istotnej statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcji ARR w porównaniu z GA, DMF, IFNB-1a-IM, IFN-1a-SC, IFNB-1b, Peg-IFNB-1a, TERI (27%–57%) oraz PLC (66%), • redukcji CDP12 w porównaniu z GA, DMF, IFNB-1a-IM, IFN-1a-SC, IFNB-1b, TERI (40%–51%) i PLC (62%), • redukcji CDP24 w porównaniu z IFN-1a-SC, TERI** (40%–54%) i PLC (62%), • wzrostu odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby w porównaniu z GA, DMF, IFNB-1a-IM, IFN-1a-SC, IFNB-1b, Peg-IFNB-1a, TERI (2 do prawie 4-krotnego wzrostu) i z PLC (prawie 5-krotny wzrost). <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR i pozostałymi DMT odnośnie do SAE i zaprzestawania terapii z powodu AE. Stosowanie OKR przyczyniało się za to do statystycznie istotnej redukcji ryzyka zaprzestania terapii z jakiegokolwiek powodu w porównaniu z Peg-IFN-1a i IFNB-1a-SC.</p>	Niska jakość

Cel	Rodzaj analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR 2
Ng 2019						
Ocena profilu bezpieczeństwa OKR w leczeniu dorosłych pacjentów z MS (RRMS lub PPMS)	Przegląd systematyczny	MEDLINE (PubMed), Embase, Web of Science, and Toxicology Data Network-TOXLINE (przeszukanie przeprowadzone 8 lipca 2020 roku)	• OKR	<ul style="list-style-type: none"> • 4 RCT*** (bd) w tym 1 dotyczące populacji PPMS, • 4 nRCT (bd) - open label , • 29 badań obserwacyjnych (bd) • 27 serii przypadków (bd) 	<p>W badaniach RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a IFN-1a oraz PLC odnośnie do występowania AE ogółem.</p> <p>W porównaniu z IFNB-1a OKR znamienne statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia zakażeń (RR = 1,10 [1,01; 1,19]), w tym zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła i nosa, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażeń związanych z wirusem opryszczki oraz nieżyty nosa. W porównaniu zarówno z IFNB-1a jak i z PLC, OKR znamienne statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (zakres RR od 1,57 do 4,42), w tym świądu, wysypki, podrażnienia gardła i zaczerwienienia</p>	Niska jakość
Rae-Grant 2018						
Porównanie profilu bezpieczeństwa DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS, PPMS i CIS	Przegląd systematyczny	MEDLINE (Pubmed), Embase, CENTRAL (przeszukanie przeprowadzone w listopadzie 2016 roku)	<ul style="list-style-type: none"> • OKR* • GA • DMF • IFNB-1a, • IFNB-1b • TERI, • Peg-IFNB-1a, • ALEM, • DAC, • AZA, • CYKLO, • KLAD, • RTX, • FIN, • NAT, • MITOKSANTRON, • GKS 	• 70 RCT	Wykazano, że OKR* przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia progresji niesprawności w porównaniu z IFNB-1a-SC u osób z RRMS	Krytycznie niska

Cel	Rodzaj analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR 2
Siddiqui 2017						
Porównanie skuteczności klinicznej kładrybiny z DMT w leczeniu RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	MEDLINE, EMBASE, MEDLINE In-Process, Cochrane Central Register for Controlled Trials, strony clinicaltrials.gov, European Clinical Trial Registry, FDA oraz EMA (przeszukanie przeprowadzone w styczniu 2017 roku)	<ul style="list-style-type: none"> • OKR • GA • DMF • IFNB-1a, • IFNB-1b • TERI, • Peg-IFNB-1a, • ALEM, • KLAD, • DAC, • FIN, • NAT, • PLC 	46 RCT w tym: <ul style="list-style-type: none"> • OKR: 2 RCT (827); • pozostałe interwencje: 44 RCT (29 411) 	Wykazano, że OKR w porównaniu z KLAD cechował się większą skutecznością w redukcji CDP24 oraz ARR (różnice nie były jednak istotne statystycznie). Z kolei KLAD cechuje istotna statystycznie przewaga nad TERI, GA, IFNB-1a, IFNB-1b, Peg-IFNB-1a odnośnie ARR oraz numeryczna przewaga nad TERI, GA, IFNB-1a, IFNB-1b odnośnie CDP24	Krytycznie niska

*W przeglądzie przedstawiono jedynie wyniki dla porównania OKR z IFNB-1a-SC. Tylko te wyniki zaprezentowano w powyższej tabeli.

**W dawce 7 mg. W porównaniu z dawką 14 mg brak IS.

***Badania OPERA I i II, Kappos 2011 i ORATORIO

Tabela 46.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne

Domena	Deleu 2017	Giovannoni 2020	Li 2019	Lucchetta 2018	Lucchetta 2019	McCool 2019	Ng 2020	Rae-Grant 2018	Sissiqui 2017
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK

Domena	Deleu 2017	Giovannoni 2020	Li 2019	Lucchetta 2018	Lucchetta 2019	McCool 2019	Ng 2020	Rae-Grant 2018	Sissiqui 2017
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	6	1	1	0	1	1	1	4	2
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	5	2	2	2	1	2	2	4	3
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska	Niska jakość	Niska jakość	Umiarkowana jakość	Niska jakość	Niska jakość	Niska jakość	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

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

8. Wnioski

Skuteczność terapii

Wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych (OPERA I i OPERA II) wskazują, że OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC znamienne statystycznie:

- zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tyg., a także przez 24 tygodnie (w obu przypadkach o 40%),
- zwiększa odsetek pacjentów z utrwaloną poprawą stopnia niesprawności,
- redukuje średnioroczną częstość rzutów o 47%,
- zwiększa odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby,
- zwiększa ponad 2-krotnie szansę przeżycia bez objawów aktywnej choroby,
- poprawia jakość życia w aspekcie fizycznym oraz funkcjonowanie ogólne pacjentów (istotna poprawa w zakresie funkcjonowania kończyn górnych, dolnych oraz funkcji poznawczych),
- niemal całkowicie eliminuje zmiany Gd+ w obrazie T1 (redukcja o 95%), a także zmniejsza liczbę nowych i powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1 i T2 MRI.

Nie wykazano statystycznie istotnej interakcji pomiędzy podgrupą uprzednio nieleczoną DMT i podgrupą leczoną DMT (głównie GA i IFNB), co pozwala wnioskować, że bardzo dobry efekt terapeutyczny OKR uzyskany w populacji ogólnej badań OPERA jest niezależny od wcześniejszego leczenia. OKR cechuje się zatem wysoką skutecznością zarówno wśród chorych rozpoczynających leczenie DMT, jak i wśród pacjentów, którzy zmieniają terapię z DMT na OKR (wyniki analizy w podgrupach zaprezentowano w Aneksie [3]).

W porównaniu pośrednim wykazano, że OKR jest opcją istotnie statystycznie skuteczniejszą od wszystkich 7 analizowanych komparatorów uwzględnionych w programie lekowym B.29 tj. fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu beta-1a (podawanego podskórnie oraz domięśniowo), interferonu beta-1b, teryflunomidu i pegylowanego interferonu beta w zakresie redukcji średniej rocznej częstości rzutów i zwiększenia szansy na pozostanie wolnym od rzutu choroby, a od znacznej większości opcji w zakresie zahamowania progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni. Przeprowadzona w ramach porównania pośredniego analiza parametru SUCRA wykazała, że dla OKR uzyskano największe prawdopodobieństwo bycia terapią najskuteczniejszą (wartość SUCRA od 79% do 100%).

Bezpieczeństwo terapii

W porównaniu bezpośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR i IFNB-1a-SC w zakresie AE ogółem oraz SAE ogółem, natomiast w grupie OKR istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko przerwania leczenia z powodu AE. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic między OKR i DMF, IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, GA i TERI

odnośnie występowania SAE. Znamienne statystycznie przewagę OKR zaobserwowano w porównaniu pośrednim z IFNB-1a-SC i peg-IFNB-1a odnośnie do zaprzestania terapii z powodu AE oraz zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny.

W trakcie terapii OKR rzadziej niż w grupie IFNB-1a-SC opisywano objawy grypopodobne, natomiast częściej raportowano zdarzenia typowe dla leków o działaniu immunomodulującym, zwłaszcza infekcje. Ponadto OKR zwiększał odsetek pacjentów, u których dochodziło do powikłań proceduralnych oraz reakcji związanych z podaniem. Co jednak istotne, długie odstępy czasowe pomiędzy poszczególnymi podaniami OKR mogą wpływać na niewielką uciążliwość tych zdarzeń.

O akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa stosowania OKR świadczy także przeprowadzona w ramach niniejszej analizy poszerzona analiza bezpieczeństwa. Dane pochodzące ze stron internetowych (URPL, FDA, MHRA), baz EMA, WHO oraz analizy CHPL wykazały, że w porównaniu z pozostałymi lekami DMT stosowanymi w I linii leczenia MS, stosowanie OKR wiąże się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych. Głównymi zdarzeniami związanymi ze stosowaniem OKR są zakażenia i reakcje związane z podaniem leku.

Terapia długoterminowa OKR

Dane dotyczące pacjentów kontynuujących terapię OKR po zakończeniu fazy zaślepionej badań OPERA wskazują, że efekty zdrowotne mierzone zarówno redukcją częstości rzutów, jak również zahamowaniem postępu niesprawności utrzymywały się w dłuższym okresie leczenia trwającym 6,5 roku. Podkreślić trzeba, że po 6,5-rocznym czasie od rozpoczęcia badań OPERA I i II częstość rzutów choroby była niższa niż ta, którą obserwowano w ramieniu OKR podczas fazy zaślepionej. Ponadto, wykazano również poprawę efektów klinicznych u pacjentów, u którzy po wcześniejszym leczeniu IFNB-1a-SC (w ramach zaślepionej fazy badań OPERA) rozpoczęli leczenie OKR.

9. Ograniczenia

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

- Brak badań bezpośrednio porównujących OKR z DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, GA i TERI, co spowodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie metodą MTC, ze wszystkimi tego konsekwencjami.
- Odsetek pacjentów wcześniej poddanych terapii DMT w badaniu OPERA I wynosił 27,5% a w badaniu OPERA II – 26%., jednakże przeprowadzona analiza warstwowa wykazała, że OKR jest skuteczną terapią zarówno u chorych uprzednio nieleczonych jak i leczonych innymi DMT, dlatego niepewność w tym zakresie jest niewielka.

10. Dyskusja

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

Leczenie RRMS obejmuje trzy podstawowe obszary – leczenie rzutu choroby, leczenie objawów towarzyszących chorobie, oraz leczenie modyfikujące jej przebieg (DMT). Obecnie nie istnieje terapia, która powodowałaby wyleczenie RRMS lub pozwalała całkowicie zatrzymać postęp choroby. Dlatego bardzo ważne jest, aby DMT poprzez spowalnianie progresji RRMS pozwoliła jak najdłużej nie dopuszczać do postępującej niesprawności pacjenta. Standardowo pacjentom z RRMS w ramach I linii terapii modyfikującej przebieg schorzenia podaje się leki immunomodulujące, spośród których w Polsce stosuje się fumaran dimetylu (55% chorych)³, teryflunomid (17% chorych), octan glatirameru (11% chorych), interferon beta (15% chorych) i u niewielu pacjentów pegylowany interferon beta (3%). W odpowiedzi na zapotrzebowanie na skuteczną terapię RRMS w dniu 8 stycznia 2018 roku został zarejestrowany na terapię Unii Europejskiej nowy lek – okrelizumab (OKR), humanizowane przeciwciało monoklonalne, wybiórczo nakierowane na limfocyty B posiadające antygen CD20, pozwalający uzyskać redukcję częstości rzutów MS, obniżający ryzyko progresji niesprawności, a także zmniejszający liczbę nowych zmian demielinizacyjnych i ilości obszarów przewlekłego uszkodzenia mózgu widocznych w obrazie MRI.

W toku przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRMS (OPERA I i II). [10] Uzyskane wyniki wskazały na wysoką skuteczność OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC odnośnie do redukcji nasilenia objawów choroby oraz poprawy stopnia sprawności pacjentów. Populacja badań OPERA odpowiada populacji docelowej tj. aktualnie leczonej w ramach programu lekowego B-29, gdyż obejmuje zarówno pacjentów nieleczonych, jak również stosujących uprzednio leczenie immunomodulujące, którzy stanowili blisko 30%. Co istotne, analiza

³ Liczby pacjentów rozpoczynających terapię poszczególnymi lekami oszacowano na podstawie danych ze statystyk Narodowego Funduszu Zdrowia za 2018 i 2019 rok [1].

przeprowadzona w podgrupach nie wykazała znamiennej statystycznie interakcji pomiędzy analizowanymi subpopulacjami (p dla interakcji $>0,05$) odnośnie do skuteczności terapii. Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskane w populacji ITT badań OPERA nie różnią się istotnie statystycznie od efektów dla populacji zbliżonej do populacji docelowej, zdefiniowanej w ramach niniejszej analizy klinicznej. Jednocześnie wyniki analizy w podgrupach wykazały, że największe korzyści (redukcja ARR, NEDA i zmiany w MRI) ze stosowania OKR odnoszą pacjenci, u których występują zmiany radiologiczne w OUN, ale stopień niesprawności tych pacjentów nie jest jeszcze wysoki (<4 wg EDSS) co jest przesłanką do wczesnego rozpoczynania terapii u pacjentów z aktywną postacią RRMS. W szczególności korzyści z leczenia OKR mogą występować u pacjentów z mniejszym nasileniem niesprawności, ale u których występują zmiany radiologiczne (co jest zgodne z kryteriami włączenia do Programu Lekowego B.29.)

RRMS jest schorzeniem, w którym bardzo istotnym czynnikiem jest jakość życia i możliwość sprawnego funkcjonowania pacjenta, w tym szczególnie niedopuszczanie do rozwoju niesprawności. Korzyści ze stosowania OKR, związane ze zmniejszeniem częstości rzutów oraz zahamowaniem postępu niesprawności, obserwowane w badaniach OPERA I i II przełożyły się na znamienne poprawę jakości życia chorych ocenianą w ramach domeny funkcjonowania fizycznego za pomocą kwestionariusza SF-36.

RRMS jest chorobą postępującą, o charakterze przewlekłym, dlatego terapie stosowane w jej przebiegu powinny cechować się długoterminową skutecznością oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Kluczowe badania dla OKR (OPERA I i II) zaprojektowano w taki sposób, że po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej, zaplanowano kontynuację, podczas której u wszystkich chorych, niezależnie od wyniku pierwotnej randomizacji, stosowano OKR. Po 6,5 roku od rozpoczęcia badań OPERA I i II częstość rzutów choroby była niższa niż ta, którą obserwowano w ramieniu OKR podczas fazy zaślepionej, co oznacza, że terapia OKR przynosi znaczne korzyści pacjentom z RRMS także w długim horyzoncie czasowym. Długoterminową skuteczność OKR potwierdzono również w badaniu Kappos 2011, które ze względu na krótki czas trwania okresu obserwacji (24 tygodnie fazy randomizowanej) nie spełniło kryterium włączenia do analizy klinicznej. W trakcie 3-letniego stosowania OKR obserwowano relatywnie niską średnioroczną liczbę rzutów choroby, niski odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby jak również korzystny profil bezpieczeństwa.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio OKR z pozostałymi komparatorami, w ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań randomizowanych umożliwiających utworzenie sieci połączeń na potrzeby MTC. Przeprowadzone przeszukania umożliwiły zbudowanie zamkniętej sieci obejmującej 2 badania dla OKR porównanego z IFNB oraz 22 badania, w których oceniano pozostałe komparatory (DMF, IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, GA, TERI).

Decyzję o przeprowadzeniu porównania poprzedzono analizą homogeniczności, w ramach której najważniejszym obszarem niespójności były różnice dotyczące wcześniejszego leczenia pacjentów, aczkolwiek jedynie w kilku pracach kryterium wykluczenia było wcześniejsze leczenie DMT, podczas gdy w większości badań dopuszczano tego rodzaju terapię, którą ostatecznie stosowano u 6% do

42% pacjentów, a najczęściej były to IFNB i GA. Powyższe różnice między badaniami można traktować jako niewielkie i najpewniej nie wpływające na końcowe efekty porównania pośredniego. Świadczy o tym m. in. wyniki badań OPERA, w ramach których stwierdzono, że uzyskiwane efekty terapeutyczne były niezależne od wcześniejszego leczenia DMT. Wobec powyższego przeprowadzono porównanie pośrednie wykazując, że stosowanie OKR w porównaniu ze wszystkimi komparatorami wiąże się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem średniej rocznej częstości rzutów, istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia rzutu choroby, a w porównaniu z większością analizowanych opcji również z redukcją wystąpienia progresji choroby utrwalonej przez 12 tyg. Wyniki porównania pośredniego są zbliżone do odnalezionych prac (McCool 2019, Lucchetta 2018, Li 2019) zawierających wyniki porównania pośredniego uwzględniających OKR i wskazujących na przewagę OKR względem większości komparatorów odnośnie punktów końcowych związanych ze skutecznością leczenia RRMS.

W porównaniu pośrednim wykazano przewagę OKR nad peg-IFNB-1a w zakresie redukcji częstości rzutów, natomiast nie stwierdzono różnic w zakresie CDP-12, przy czym wyniki dla pacjentów stosujących peg-IFNB1a pochodzą zaledwie jednego badania RCT (badanie ADVANCE) o dość krótkim okresie obserwacji (1 rok.), podczas gdy pozostałe badania miały 2- lub 3-letni okres obserwacji⁴. Kolejnym ograniczeniem badania ADVANCE była również duża utrata z badania zarówno ogółem, jak również z powodu AE, która również negatywnie wpływa na wiarygodność porównania pośredniego. Co więcej, porównanie pośrednie wykazało, że peg-IFNB1a spośród wszystkich analizowanych opcji cechował się też najmniej korzystnym profilem bezpieczeństwa, o czym świadczą wyniki w zakresie utraty z badania ogółem oraz z powodu AE.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazały na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia CDP24 dla OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC, natomiast nie uzyskano istotności statystycznej względem pozostałych komparatorów, przy czym szerokie przedziały ufności świadczą o niskiej precyzji wyników, spowodowanej ograniczoną ilością danych dla komparatorów, a co za tym idzie mniejszą liczbą wewnętrznych połączeń sieci dla CDP24 i koniecznością dłuższych przejść dla porównań z OKR. Ponadto analiza wyników badań dla komparatorów wskazuje, że dla większości z nich uzyskano przewagę względem PLC jedynie w odniesieniu do CDP12, a dla CDP24 różnice nie były istotne statystycznie (por. Tabele 18 i 19 w Aneksie [3]), podczas gdy wyniki dla OKR były spójne w przypadku obu parametrów i świadczyły o jego przewadze nad aktywnym komparatorem tj. IFNB-1a-SC.

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

⁴ Spośród 24 RCT, oprócz badania ADVANCE jedynie badanie EVIDENCE miało 1-roczy okres obserwacji.

W ramach MTC ryzyko SAE ogółem oraz AE prowadzących do utraty z badania dla OKR było istotnie statystycznie niższe niż dla Peg-IFNB1a oraz IFNB-1a-S.C. oraz porównywalne względem pozostałych komparatorów. Ponadto opublikowane wcześniej opracowanej wyniki metaanalizy sieciowej (Lucchetta 2019) wskazują, że stosowanie OKR u pacjentów z RRMS przyczyniło się do numerycznej redukcji AE w porównaniu z GA, IFNB 1a i Peg IFNB 1a. W innym opracowaniu wtórnym (Ng 2019) uwzględniającym trzy badania randomizowane dla populacji RRMS wykazano brak istotnych statystycznie różnic między OKR z IFNB-1a odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem.

Potwierdzeniem wysokiej skuteczności OKR są także wczesne wyniki jednoramiennych badań klinicznych opisane w Aneksie [3]. Trzy opublikowane dotychczas jedynie w formie doniesień konferencyjnych badania (CASTING, CHORDS, ENSEMBLE) charakteryzowały się zaledwie kilkuprocentowymi odsetkami pacjentów z CDP24 i zmianami w MRI oraz około 90-procentową częstością NEDA jak i wysokim odsetkiem występowania pacjentów wolnych od rzutów choroby. Profil bezpieczeństwa odnotowany w badaniach jednoramiennych również świadczył o dobrej tolerancji OKR i był spójny z obserwowanym w badaniach OPERA.

Potwierdzona skuteczność kliniczna zarówno w ramach badań klinicznych, jak również w ramach długoterminowych obserwacji oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa stanowi niewątpliwą, ale nie jedyną przewagę OKR na innymi opcjonalnymi sposobami postępowania. Iniekcje OKR powtarzane są co 6 miesięcy, co oznacza, że pacjenci przez większość czasu mogą prowadzić normalny tryb życia, nie tylko bez uciążliwych objawów klinicznych, ale również bez konieczności regularnego zgłaszania się na podskórne iniekcje, jak w przypadku terapii opartych na interferonach oraz bez konieczności regularnego przyjmowania leków, jak w przypadku dostępnych obecnie terapii doustnych.

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

11. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 47.

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

Wymaganie	Rozdział
§ 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, Aneks A1
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD, Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD, Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Aneks A1, Aneks A2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	1.2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	1.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1, 3.2
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A1, Aneks A2
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1, Aneks A2
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	4, Aneks C
13. 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	5, Aneks D, Aneks E
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6
§ 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.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [1]
 Aneks do analizy klinicznej [3]

12. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. [REDACTED]
4. Shea B, Reeves B, Wells C, Thuku M, Hamel M, Moran C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358(j4008):.
5. Decision Support Unit. (2011) A generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. Dostęp: <http://nicesdsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/A-general-linear-modelling-framework-for-pair-wise-and-network-meta-analysis-of-randomised-controlled-trials..pdf>.
6. Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS, Li DKB, Bar-Or A, Hartung H-P, Belachew S, Han J, Julian L, Sauter A, Napieralski J, Koendgen H, Hauser SL. (2019) Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 93(19):e1778–e1786.
7. Balcer L, Hauser SL, Kappos L, Leocani L, Saidha S, Julian L, Pei J, Comi G. (2018) Effect of ocrelizumab on visual outcomes in patients with baseline visual impairment in the OPERA studies in relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*. 24:16–17.
8. Green AJ, Cruz-Herranz A, Wang Q, Ziemssen T, Wolf S, Mehta L. (2019) Effect of ocrelizumab versus interferon β -1a on retinal thinning and association with brain volume loss in the OPERA I and OPERA II Phase III trials in relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*. 25:29–30.
9. Cohan SL, Benedict R, Seze J de, Hauser SL, Kappos L, Wolinsky JS, Julian L, Villoslada P, Han J, Pradhan A. (2018) Time to Cognitive Worsening in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in Ocrelizumab Phase III Trials (S44.005). *Neurology Apr* 90:(15 supplement):S44.005.
10. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Traboulsee A, Belachew S, Bennett I, Buffels R, Garren H, Han J, Julian L, i in. (2018) No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 4(1):2055217318760642.
11. Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, Buffels R, Fiore D, Garren H, Han J, Hauser SL. (2019) Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 266(5):1182–1193.
12. 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. *New England Journal of Medicine* 376(3):221–234.
13. Selmaj K, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Hauser SL, Lublin F, Traboulsee A. (2016) Infusion-related reactions with ocrelizumab in the Phase III double-blind, double-dummy, interferon (IFN) beta-1a-controlled OPERA I and OPERA II studies. *European journal of neurology. Conference: 2nd congress of the european academy of neurology. Copenhagen denmark. Conference publication*: 23:202.
14. Traboulsee A, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P. (2016) Ocrelizumab no evidence of disease activity (NEDA) status at 96 weeks in patients with relapsing multiple sclerosis: Analysis of the phase III double-blind, double-dummy, interferon beta-1a-controlled opera I and opera II studies. *Neurology* 86((16 Supplement)):Abstract PL02.004.
15. Naismith R, Cascione M, Grimaldi L, Hauser S, Kappos L, Montalban X, Wolinsky J, Chin P, Garren H, Julian L, Model F, Honeycutt D. (2017) Preliminary results of the opera i and opera ii open-label extension study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88(5):e1–e1.
16. Havrdova E, Arnold D, Baror A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hauser SL, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Belachew S, Bernasconi S, Buffels R, Wei W, Traboulsee A. (2017) PR1092 Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA i and OPERA II trials. *European Journal of Neurology*. 24(Suppl1):497.
17. Green AJ. (2019) ECTRIMS Online Library. Effect of ocrelizumab versus interferon β -1a on retinal thinning and association with brain volume loss in the OPERA I and OPERA II Phase III trials in relapsing multiple sclerosis. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims->

- congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279415/ari.green.effect.of.ocrelizumab.versus.interferon.-1a.on.retinal.thinning.and.html.
18. NICE. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/evidence/committee-papers-pdf-4909622509>.
 19. FDA. (2016) Clinical Review Report. Ocrelizumab. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761053orig1s000medr.pdf.
 20. EMA. Assessment report. Ocrevus International non-proprietary name: ocrelizumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ocrevus-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 21. Lublin FD, Baier M, Cutter G. (2003) Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61(11):1528–1532.
 22. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, Model F, Koendgen H, Manfrini M, Belachew S, Hauser SL. (2020) Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 77(9):1–9.
 23. Mayer L, Kappos L, Racke MK, Rammohan K, Traboulsee A, Hauser SL, Julian L, Köndgen H, Li C, Napieralski J, Zheng H, Wolinsky JS. (2019) Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord* 30:236–243.
 24. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, Traboulsee A, Wolinsky JS, Belachew S, Koendgen H, Levesque V, Manfrini M, Model F, Hubeaux S, Mehta L, i in. (2020) Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* 95(13):e1854–e1867.
 25. Arnold D, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Traboulsee A, Wolinsky JS, Levesque V, Villoslada P, Belachew S, Model F. (2018) Brain MRI activity and atrophy measures in patients receiving continuous ocrelizumab or switching from interferon beta-1a to ocrelizumab therapy in the open-label extension period of the phase III trials of ocrelizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Abstract S6.002. *Neurology* 90(15 Supplement):
 26. Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Koendgen H, Prajapati H, Manfrini M, Mehta L, Wolinsky JS. (2019) Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 6 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*. (25):537–538.
 27. Gouider R, Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Koendgen H, Prajapati K, Manfrini M, Wolinsky JS. (2020) Long-Term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability Progression After 6 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. Abstract 101593. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 37:.
 28. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Bar-Or A, Giovannoni G, Model F, Hubeaux S, Mehta L, Wolinsky JS. (2019) Long-Term Reduction in 48-Week Confirmed Disability Progression After 5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Abstract P3.2-054. *Neurology* 92(15 Supplement):
 29. Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Koendgen H, Prajapati H, Manfrini M, Mehta L, Wolinsky JS. (2019) Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 6 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 405(Supplement):308–309.
 30. Hauser SL, Hartung HP, Montalban X, Naismith RT, Wolinsky JS, Manfrini M, Garas M, Model F, Hubeaux S, Kappos L. (2019) P60. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. *Clinical neurophysiology*. 130:e170.
 31. Hauser SL. (2019) ECTRIMS Online Library. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279008/stephen.hauser.safety.of.ocrelizumab.in.multiple.sclerosis.updated.analysis.in.html>.
 32. Arnold D, Kappos L, Hauser SL. Long-term reduction in brain MRI disease activity and atrophy after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. *34 th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; 2018; Berlin, Germany <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228432/douglas.l.arnold.long-term.reduction.in.brain.mri.disease.activity.and.atrophy.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Docrelizumab>.
 33. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Chognot C, Craveiro L. (2020) Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Presentation number P0389 Presented at MSVirtual 2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting September 11-13. Dostęp: <https://www.ocrelizumabinfo.com/content/dam/gene/ocrelizumabinfo/pdfs/safety-of-ocrelizumab-in-multiple-sclerosis.pdf>.

34. Giovannoni G, Kappos L, Seze J de, Hauser SL, Overell J. (2020) Long Term Reduction of Confirmed Disability Progression and Time to Walking Aid After 6 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Presentation number #010. 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN). Dostęp: <https://medically.roche.com/en/search/pdfviewer.a271e077-4967-492a-9672-03c08a0f0ac2.html?cid=slpsxx2004nexxaan2020>.
35. Giovannoni G, Kappos L, Seze J de, Hauser S, Overell J, Koendgen H, Prajapati K, Manfrini M, Wang Q, Wolinsky J. (2020) Long-term Reduction of Confirmed Disability Progression and Time to Walking Aid After 6 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Abstract 1847. *Neurology* 94(15 Supplement):
36. Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL. (2019) Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 6 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Poster 1015. 35 th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278217/gavin.giovannoni.long-term.reduction.of.relapse.rate.and.confirmed.disability.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D551831>.
37. Giovannoni G, Kappos L, Seze J de, Hauser SL, Overell J, Prajapati K, Wolinsky JS. (2020) P0216. Long-term reduction of relapse rate and 48-week confirmed disability progression after 6.5 Years of ocrelizumab treatment in patients with rms. *Multiple Sclerosis Journal* 26(suppl 3):222–222.
38. Parratt J, Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Bar-Or A, Model F. Long-term reduction in 48-week confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis [encore]. *Multiple Sclerosis Journal* 26(9):NP66–NP67.
39. Giovannoni G, Kappos L, Seze J de, Hauser SL, Overell J, Koendgen H. (2020) Poster presentation P0216. Long-term reduction of relapse rate and 48-week confirmed disability progression after 6.5 years of ocrelizumab treatment in patients with RMS. Presented at MSVirtual, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting 2020. Dostęp: https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7.
40. Hauser SL, Brochet B, Montalban X, Naismith RT, Wolinsky JS, Garas M, Hubeaux S, Manfrini M, Mehta L, Model F. (2018) P590 Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 10-12 October 2018; Berlin, Germany.
41. Deleu D, Mesraoua B, El Khider H, Canibano B, Melikyan G, Al Hail H, Mhjob N, Bhagat A, Ibrahim F, Hanssens Y. (2017) Optimization and stratification of multiple sclerosis treatment in fast developing economic countries: a perspective from Qatar. *Curr Med Res Opin* 33(3):439–458.
42. Giovannoni G, Lang S, Wolff R, Duffy S, Hyde R, Kinter E, Wakeford C, Sormani MP, Kleijnen J. (2020) A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther* 9(2):359–374.
43. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. (2018) Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 34(8):1361–1371.
44. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. (2019) Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 267:3489–3498.
45. Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. (2019) Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 35:7–15.
46. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, Riveros BS, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. (2018) Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs* 32(9):813–826.
47. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. (2019) Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 29:55–61.
48. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, i in. (2018) Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 90(17):789–800.
49. Ng HS, Rosenbult CL, Tremlett H. (2020) Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 19(9):1069–1094.
50. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A, ADVANCE Study Investigators. (2014) Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 13(7):657–665.

51. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung H-P, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, i in. (2009) 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 8(10):889–897.
52. Boiko AN, Lashch NYu, Sharanova SN, Zakharova MN, Trifonova OV, Simaniv TO, Lysogorskaya EV, Gur'yanova OE, Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoi VYu, Belova YuA, Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, i in. (2018) A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: First-Year Study Results. *Neurosci Behav Physiol* 48(3):351–357.
53. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, Keilson M, Merriam A, Wassertheil-Smoller S, Spada V. (1987) A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 317(7):408–414.
54. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL, BRAVO Study Group. (2014) A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 261(4):773–783.
55. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. (2012) Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 18(4):418–424.
56. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS, CombiRx Investigators. (2013) Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73(3):327–340.
57. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT. (2012) Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 367(12):1087–1097.
58. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. (1995) Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 45(7):1268–1276.
59. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT, DEFINE Study Investigators. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367(12):1098–1107.
60. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. (2006) Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 113(5):283–287.
61. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B, EVIDENCE Study Group. Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy, University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 59(10):1496–1506.
62. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. (2013) Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73(6):705–713.
63. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (2001) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 57(12 Suppl 5):S3-9.
64. (1995) Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 45(7):1277–1285.
65. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari M, Zaffaroni M. Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study. *Lancet* 359(9316):1453–1460.
66. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, i in. (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39(3):285–294.
67. (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 352(9139):1498–1504.
68. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BMJ, REGARD study group. (2008) Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 7(10):903–914.
69. Stępień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dąbrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. (2013) Effects of interferon β-1a and interferon β-1b monotherapies on selected serum cytokines and nitrite levels in patients

- with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Neuroimmunomodulation* 20(4):213–222.
70. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS, TEMSO Trial Group. (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365(14):1293–1303.
 71. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay J-L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L, TOWER Trial Group. (2014) Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(3):247–256.
 72. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P, i in. (2014) Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 20(6):705–716.
 73. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Ocrelizumab (Ocrevus). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1356>.
 74. FDA. (2020) April - June 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>.
 75. FDA. (2020) July - September 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
 76. URPL. (2020) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Tecfidera®(fumarandimetylu): Nowe zalecenia wynikające zwystąpienia przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang.progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) w przebiegu łagodnej limfopenii. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Tecfidera..pdf>.
 77. EMA. (2020) Tecfidera® (dimethyl fumarate): Updated recommendations in the light of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in the setting of mild lymphopenia. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/tecfidera-dimethyl-fumarate-updated-recommendations-light-cases-progressive-multifocal_en.pdf.
 78. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Dimethyl fumarate (Tecfidera). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=46>.
 79. URPL. (2015) Komunikat do fachowego personelu medycznego. Temat: Tecfidera (fumarandimetylu): nowe środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML - zwiększone monitorowanie i zasady odstawiania leku. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat_Tecfidera.pdf.
 80. MHRA. (2015) Dimethyl fumarate (Tecfidera): fatal PML in an MS patient with severe, prolonged lymphopenia. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dimethyl-fumarate-tecfidera-fatal-pml-in-a-ms-patient-with-severe-prolonged-lymphopenia>.
 81. MHRA. (2016) Dimethyl fumarate (Tecfidera): updated advice on risk of progressive multifocal leukoencephalopathy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dimethyl-fumarate-tecfidera-updated-advice-on-risk-of-progressive-multifocal-leukoencephalopathy>.
 82. EMA. (2018) PRAC recommendations on signals Adopted at the 9-12 April 2018 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf.
 83. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3-6 September 2018 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018_en.pdf.
 84. URPL. (2014) Komunikat do fachowego personelu medycznego sporządzony na zlecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) z dnia 4 listopada 2014 r. Tecfidera (fumarandimetylu): postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) u pacjenta z ciężką i długotrwałą limfopenią. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat_Tecfidera_25_listopada2014.pdf.
 85. FDA. (2014) FDA Drug Safety Communication: FDA warns about case of rare brain infection PML with MS drug Tecfidera (dimethyl fumarate). Dostęp: <https://www.fda.gov/media/90402/download>.
 86. EMA. (2014) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 3-6 November 2014. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-3-6-november-2014_en.pdf.

87. EMA. (2014) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 3-6 November 2014. Dimethyl fumarate. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-3-6-november-2014_en.pdf.
88. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Interferon beta-1a (Rebif). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1989>.
89. URPL. (2014) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Interferony beta: ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej i zespołu nerczycowego. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Interferon_beta_Komunikat.pdf.
90. MHRA. (2014) Interferon-beta: risk of thrombotic microangiopathy and risk of nephrotic syndrome. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/interferon-beta-risk-of-thrombotic-microangiopathy-and-risk-of-nephrotic-syndrome>.
91. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-april-2015_en.pdf.
92. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Interferon beta-1a (Avonex). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1991>.
93. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Interferon beta-1b (Extavia). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=228>.
94. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Interferon beta-1b (Betaseron). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=123>.
95. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Peginterferon beta-1a (Plegridy). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=336>.
96. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Glatiramer acetate (Copaxone). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1430>.
97. FDA. (2019) July - September 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
98. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Teriflunomide (Aubagio). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=103>.
99. EMA. (2019) PRAC recommendations on signals Adopted at the 8-11 April 2019 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf.
100. EMA. (2019) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 2-5 September 2019 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019_en.pdf.
101. EMA. (2018) PRAC recommendations on signals Adopted at the 14-17 May 2018 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac-meeting_en.pdf.
102. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 1-4 October 2018 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac_en.pdf.
103. EMA. (2017) Extracts from PRAC recommendations on signals. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-april-2017-prac_en.pdf.
104. EMA. (2020) EudraVigilance [ADRREPORTS]. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>.
105. WHO. (2020) WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.
106. EMA. ChPL Ocrevus (okrelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf.
107. ChPL Tecfidera (fumaran dimetylu). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf.
108. ChPL Betaferon (interferon beta-1b). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf.

109. ChPL Avonex (interferon beta-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf.
110. ChPL Extavia (interferon beta-1b). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/extavia-epar-product-information_pl.pdf.
111. ChPL Plegridy (peginterferon-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf.
112. ChPL Copaxone 20 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17286-c>.
113. ChPL Copaxone 40 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33337-c>.
114. ChPL Rebif (interferon beta-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pl.pdf.
115. ChPL Remurel 40 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=37125-c>.
116. ChPL Remurel 20 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36741-c>.
117. ChPL Glatiramer acetate Teva 20 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=39895-c>.
118. ChPL Glatiramer acetate Teva 40 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=39896-c>.
119. ChPL Aubagio (teryflunomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf.

13. Spis tabel, wykresów i rysunków

13.1. Tabele

Tabela 1.	PICOS dla analiz dla leku okrelizumab stosowanego w terapii RRMS.....	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla okrelizumabu.....	16
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie ukierunkowane na identyfikację badań RCT do porównania sieciowego OKR z komparatorami	17
Tabela 4.	Badania dla OKR spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej.....	24
Tabela 5.	Badania włączone (przeszukanie pierwotne i aktualizacje) do analizy klinicznej – porównanie pośrednie metodą MTC	27
Tabela 6.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	30
Tabela 7.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook	32
Tabela 8.	Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej	34
Tabela 9.	Charakterystyka badań w zakresie dostępności analizowanych punktów końcowych	37
Tabela 10.	Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	38
Tabela 11.	Progresja niesprawności MS dla porównania OKR vs IFB-1a-SC.....	42
Tabela 12.	Estymowane wartości złożonej potwierdzonej akumulacji niesprawności (CDA), złożonego pogorszenia związanego z rzutem choroby (RWA) i złożonej progresji niezależnej od rzutu (PIRA) dla porównania OKR vs IFB-1a-SC	43
Tabela 13.	Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC.....	43
Tabela 14.	Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC	44
Tabela 15.	Brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC	44
Tabela 16.	Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR vs IFB-1a-SC (dane dychotomiczne)	45
Tabela 17.	Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR vs IFB-1a-SC (dane ciągłe).....	46
Tabela 18.	Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny dla porównania OKR vs IFB-1a-SC	46
Tabela 19.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla OKR i IFNB-1a-SC	47
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem ich rodzaju dla porównania OKR z IFNB-1a-SC na podstawie skumulowanych wyników badań OPERA I i II.....	48
Tabela 21.	Średnia skorygowana zmiana w punktacji SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w 96. tygodniu terapii względem wartości wyjściowych dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC	50
Tabela 22.	Poprawa stanu zdrowia pacjentów (średnia skorygowana punktacja na skali MSFC) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC.....	51
Tabela 23.	Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – CDP12.....	51
Tabela 24.	Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – CDP24.....	53
Tabela 25.	Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – ARR.....	54
Tabela 26.	Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby	55
Tabela 27.	Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – zaprzestanie z powodu AE	56
Tabela 28.	Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek powodu	57
Tabela 29.	Porównanie OKR z komparatorami metodą MTC – SAE	58
Tabela 30.	Podsumowanie wyników porównania pośredniego OKR z komparatorami.....	60
Tabela 31.	Progresja niesprawności MS dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	62

Tabela 32.	Roczna część rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	62
Tabela 33.	Brak aktywności choroby (NEDA) dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR– analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	63
Tabela 34.	Powiększające się zmiany w obrazie T1 dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	63
Tabela 35.	Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2 dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	64
Tabela 36.	Zmiana w objętości mózgu dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	64
Tabela 37.	Wystąpienie konieczności wspomagania chodzenia dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	65
Tabela 38.	Zdarzenie niepożądane raportowane u pacjentów przyjmujących OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	66
Tabela 39.	Podsumowanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji stosowanych w RRMS	68
Tabela 40.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na grudzień 2020)* [103].....	71
Tabela 41.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2020)* [104].....	72
Tabela 42.	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dotyczącego substancji stosowanych w RRMS [105–118].....	74
Tabela 43.	Zestawienie bardzo częstych i częstych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych substancjami stosowanymi w RRMS [105–118].....	75
Tabela 44.	Zestawienie najważniejszych specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących substancji stosowanych w RRMS [105–118].....	76
Tabela 45.	Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych dla OKR.....	82
Tabela 46.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne.....	87
Tabela 47.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	96

13.2. Wykresy

Wykres 1.	SUCRA dla CDP12	52
Wykres 2.	SUCRA dla CDP24	54
Wykres 3.	SUCRA dla ARR	55
Wykres 4.	SUCRA dla odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby.....	56
Wykres 5.	SUCRA dla odsetka pacjentów zaprzestających terapii z powodu AE.....	57
Wykres 6.	SUCRA dla odsetka pacjentów zaprzestających terapii z dowolnej przyczyny	58
Wykres 7.	SUCRA dla odsetka pacjentów z SAE.....	59
Wykres 8.	Czas do wystąpienia CDP48 dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	62
Wykres 9.	Roczna część rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	63
Wykres 10.	Powiększające się zmiany w obrazie T1 dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	64
Wykres 11.	Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2 dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	64
Wykres 12.	Średnia zmiana w objętości mózgu dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II).....	65

Wykres 13. Roczna zmiana w objętości mózgu dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)	65
Wykres 14. Czas do wystąpienia konieczności wspomaganie chodzenia (EDSS \geq 6,0) potwierdzonego przez \geq 48 tygodni dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)	66

13.3. Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla okrelizumabu zgodnie z PRISMA.....	25
Rysunek 2. Schemat selekcji badań klinicznych z randomizacją do MTC zgodnie z PRISMA (aktualizacja przeszukania z 2017 roku)*	26
Rysunek 3. Schemat selekcji badań do porównania pośredniego metodą MTC w oparciu o [REDACTED] oraz ich aktualizację przeprowadzoną w ramach AKL (opracowanie własne).....	26
Rysunek 4. Budowa sieci w MTC.....	41
Rysunek 5. Wyniki dla wszystkich domen wchodzących w skład kwestionariusza SF-36.....	50