

## **ANALIZA KLINICZNA – ANEKS**



# **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

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ</b> .....	<b>10</b>
A.1. Przeszukanie dla OKR .....	10
A.1.1. Strategia wyszukiwania badań .....	10
A.1.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	12
A.1.3. Przeszukanie dodatkowych źródeł .....	21
A.2. Przeszukanie do porównania pośredniego metodą MTC .....	22
A.2.1. Strategia wyszukiwania badań .....	23
A.2.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	33
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RCT</b> .....	<b>39</b>
B.1. OKR vs IFNB-1a SC .....	39
B.2. IFNB-1a-SC vs PLC .....	42
B.3. IFNB-1b-SC vs PLC .....	44
B.4. IFNB-1a-IM vs PLC .....	45
B.5. IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM .....	48
B.6. IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC .....	51
B.7. IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM vs GA .....	54
B.8. PEG-INFNB-1a vs PLC .....	56
B.9. IFNB-1a-IM vs GA .....	58
B.10. IFNB-1a-SC vs GA .....	60
B.11. IFNB-1b-SC vs GA .....	61
B.12. GA vs PLC .....	63
B.13. GA vs DMF vs PLC .....	68
B.14. DMF vs PLC .....	71
B.15. TERI vs PLC .....	73
B.16. TERI vs IFNB-1b-SC .....	76
<b>ANEKS C. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT</b> .....	<b>79</b>
<b>ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>87</b>
D.1.1. Jednostkowe wyniki badań włączonych do analizy klinicznej .....	87
D.1.2. Analiza w podgrupach dla porównania bezpośredniego OKR vs IFNB-1a-SC .....	100

D.1.3.	Szczegółowe wyniki analizy MTC .....	110
<b>ANEKS E.</b>	.....	<b>122</b>
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
E.2.	Dane wejściowe .....	127
E.2.1.	CDP12 .....	127
E.2.2.	CDP24 .....	128
E.2.3.	ARR .....	130
E.2.4.	Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby .....	132
E.2.5.	SAE .....	134
E.2.6.	Zaprzestanie terapii z powodu AE .....	136
E.2.7.	Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny .....	139
E.3.	Sieci porównań .....	141
E.3.1.	CDP12 .....	141
E.3.2.	CDP24 .....	142
E.3.3.	ARR .....	143
E.3.4.	Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby .....	144
E.3.5.	SAE ogółem .....	145
E.3.6.	Zaprzestanie terapii z powodu AE .....	146
E.3.7.	Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny .....	147
<b>ANEKS F.</b>	<b>ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA: BADANIA JEDNORAMIENNE</b> .....	<b>148</b>
F.1.	Charakterystyka badań jednoramiennych .....	148
F.2.	Analiza skuteczności .....	152
F.2.1.	Progresja niesprawności .....	152
F.2.2.	Rzuty choroby .....	152
F.2.3.	Brak aktywności choroby .....	153
F.2.4.	Zmiany w obrazie MRI .....	153
F.3.	Analiza bezpieczeństwa .....	153
F.4.	Jakość życia .....	155
<b>ANEKS G.</b>	<b>ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA: DŁUGOTERMINOWE STOSOWANIE OKRELIZUMABU</b> .....	<b>156</b>
G.1.	Skuteczność terapii .....	156
G.2.	Bezpieczeństwo terapii .....	158
G.3.	Charakterystyka badania .....	160

<b>ANEKS H.</b>	<b>SKALE WYKORZYSTYWANE W BADANIACH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .....</b>	<b>162</b>
<b>ANEKS I.</b>	<b>SKALA EDSS.....</b>	<b>164</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>		<b>165</b>
<b>SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>		<b>167</b>

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine aminotransferase</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARR</b>	Roczna częstość rzutów ( <i>Annualized Relapse Rate</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CDP</b>	Utrwalona progresja niesprawności ( <i>Confirmed Disability Progression</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DMT</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>Disease-Modifying Therapies</i> )
<b>DMF</b>	Fumaran dimetylu ( <i>Dimethyl fumarate</i> )
<b>EAN</b>	Europejska Akademia Neurologii ( <i>European Academy of Neurology</i> )
<b>ECTRIMS</b>	Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozsianego ( <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona skala niesprawności ruchowej ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>EOD</b>	Podanie co drugi dzień ( <i>Every other day</i> )
<b>EuroQoL</b>	Kwestionariusz Oceny Jakości Życia ( <i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GA</b>	Octan glatirameru ( <i>glatiramer acetate</i> )
<b>Gd</b>	Gadolin

<b>Gd+</b>	Gadolino zależne (np. zmiany)
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HR</b>	Ryzyko względne ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HRQOL</b>	Jakość Życia Zależna od Zdrowia ( <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>IFNB</b>	Interferon-beta
<b>IFNB-1a-IM</b>	Interferon beta 1a podawany domięśniowo ( <i>Intramuscular interferon beta 1a</i> )
<b>IFNB-1a-SC</b>	Interferon beta 1a podawany podskórnym ( <i>Subcutaneous interferon beta 1a</i> )
<b>IFNB-1b-SC</b>	Interferon beta 1b podawany podskórnym ( <i>Subcutaneous interferon beta 1a</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )
<b>IVRS</b>	Interaktywny system odpowiedzi głosowych ( <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>LAQ</b>	Lakwinimod
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean difference</i> )
<b>MedDRA</b>	Międzynarodowy Słownik Terminologii Medycznej ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>MICD</b>	Minimalnie istotna klinicznie różnica ( <i>Minimal clinically important difference</i> )
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>MSFC</b>	Złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsianym ( <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> )
<b>MTC</b>	Mieszane porównanie pośrednie ( <i>Mixed treatment comparison</i> )

<b>NEDA</b>	Brak aktywności choroby ( <i>No evidence of disease activity</i> )
<b>NEPAD</b>	Brak dowodów na progresję lub aktywność choroby ( <i>No evidence of progression or active disease</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba 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> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>NS</b>	Nieistotny statystycznie ( <i>not significant</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OKR</b>	Okrelizumab
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>PASAT</b>	Test zdolności poznawczych ( <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> )
<b>Peg-IFNB-1a</b>	Pegylowany interferon beta 1a
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PML</b>	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia ( <i>Progressive Multifocal Leukoencephalitis</i> )
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>Q1/3/4W</b>	Raz/trzy/cztery razy w tygodniu ( <i>fac. quaque/ ang. week</i> )
<b>QD</b>	Raz na dobę ( <i>fac. quaque die</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )



<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>ReR</b>	Iloraz częstości ( <i>Rate ratio</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SF-36</b>	Skrócony kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia ( <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> )
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>SUCRA</b>	Powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową ( <i>Surface Under the Cumulative Ranking</i> )
<b>T25FW</b>	Test sprawności kończyn dolnych ( <i>Timed 25-Foot Walk</i> )
<b>TIW</b>	Podanie trzy razy w tygodniu ( <i>Three Times in week</i> )
<b>TERI</b>	Teryflunomid
<b>UF</b>	Układ funkcyjny

## Aneks A. Wyniki przeszukań

### A.1. Przeszukanie dla OKR

#### A.1.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 1.  
Wyniki przeszukania w bazie Pubmed – przeszukanie dla OKR

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	59 222	59 709
#2	multiple sclerosis or relapsing-remitting multiple sclerosis or relapsing multiple sclerosis or RRMS or RMS	107 655	109 067
#3	#1 or #2	107 655	109 067
#4	Ocrelizumab or ocrevus or "r 1594" or r1594 or "pr 070769" or pr070769	409	425
#5	#3 and #4	<b>316</b>	<b>336</b>
#6	#3 and #4 Filters: from 2020/10/1 - 2020/12/30	x	<b>35</b>
<b>Data przeszukania: 6 października 2020 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 9 grudnia 2020 roku</b>			

Tabela 2.  
Wyniki przeszukania w bazie Embase – przeszukanie dla OKR

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'multiple sclerosis'/exp	133 689	135 307
#2	'multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing multiple sclerosis' OR rrms OR rms	171 801	174 222
#3	#1 or #2	171 801	174 222
#4	ocrelizumab OR ocrevus OR 'r 1594' OR r1594 OR 'pr 070769' OR pr070769	1916	2005
#5	#3 and #4 [embase]/lim	<b>1384</b>	<b>1462</b>
#6	#5 AND [1-10-2020]/sd	x	<b>85</b>
<b>Data przeszukania: 6 października 2020 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 9 grudnia 2020 roku</b>			

Tabela 3.  
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane – przeszukanie dla OKR

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3430	3477
#2	multiple sclerosis or relapsing-remitting multiple sclerosis or relapsing multiple sclerosis or RRMS or RMS	11 527	11 792
#3	#1 or #2	11 527	11 792

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#4	ocrelizumab or ocrevus or r 1594 or r1594 or pr 070769 or pr070769	402	416
#5	#3 and #4	179	191
#6	#3 and #4 with Cochrane Library Publication in the last 3 months	x	17
<b>Data przeszukania: 6 października 2020 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 9 grudnia 2020 roku</b>			

## A.1.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 4.  
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (przeszukanie dla OKR)

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	<b>Alroughani 2020</b>	POPULACJA	Analiza łączna obejmująca pacjentów z różnymi rodzajami MS. Brak odrębnych wyników dla RRMS (brak odrębnych wyników dla RRMS)	Alroughani, R.; Hauser, S.L.; Kappos, L.; Montalban, X.; Craveiro, L.; Hughes, R.; Mcnamara, J.; Pradhan, A.; Wormser, D.; Koendgen, H. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020;37:
2.	<b>Alvarez 2019</b>	POPULACJA	Pacjenci leczeni wcześniej rytuksymabem	Alvarez, E.; Nair, K.; Shelton, I.; Selva, S.; Voge, N.; Zanganeh, N.; Sillau, S.; Vollmer, T. Evaluating the tolerability and safety of switching from rituximab to ocrelizumab: infusion related reactions in relapsing forms of multiple sclerosis Neurology. 2019;92:
3.	<b>Arnold 2018</b>	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Arnold, D.L.; Kappos, L.; Hauser, S.L.; Montalban, X.; Traboulsee, A.; Wolinsky, J.S.; Manfrini, M.; Levesque, V.; Villoslada, P.; Belachew, S.; Model, F.; Hubeaux, S.; Bar-Or, A. Long-term Reduction in Brain MRI Disease Activity and Atrophy after 5 years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Multiple sclerosis and related disorders. 2018;26:265-
4.	<b>Baker 2020</b>	Interwencja	Publikacja dodatkowa do badania randomizowanego o okresie trwania obserwacji w fazie randomizowanej krótszym niż 48 tyg.	Baker, David; Pryce, Gareth; James, Louisa K; Marta, Monica; Schmierer, Klaus The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2020 Jun 8;44:102279. doi: 10.1016/j.msard.2020.102279.
5.	<b>Baklan 2019</b>	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Baklan, M.; Tuncel, R.; Ekmekci, O.; Yuceyar, N. Adverse effects of monoclonal antibodies in patients with multiple sclerosis: A real world experience Multiple Sclerosis Journal. 2019;25:881
6.	<b>Baraban 2018</b>	INTERWENCJA	Analiza łączna dla różnych leków DMT	Baraban, E.; Stuchiner, T.; Lucas, L.; Chen, C.; Hashemi, L.; Ranno, A.; Smith, A.; Cohan, S.L. Impact of comorbidity and DMT use on disability status by DMT group in participants in the Pacific Northwest MS registry Multiple Sclerosis Journal. 2018;24:580
7.	<b>Beckmann 2020</b>	POPULACJA	Analiza łączna obejmująca pacjentów RRMS, PPMS i SPMS. Brak odrębnych wyników dla RRMS	Beckmann, Y.; Uzunköprü, C. A real world data of ocrelizumab in multiple sclerosis European Journal of Neurology. 2020;27:671
8.	<b>Belcher 2018</b>	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Belcher, S.; Edwards, K.; Williams, T.; Garten, L.; Gordon, J.; Siuta, J.; O'Connor, J.; Kamath, V. Reduction of infusion related reactions during ocrelizumab infusions in a comprehensive multiple sclerosis Care Center Multiple Sclerosis Journal. 2018;24:717-718
9.	<b>Berardi 2019</b>	INTERWENCJA	Brak porównania OKR z komparatorami stanowiącymi przedmiot AKL	Berardi, Andrea; Siddiqui, Mohd Kashif; Treharne, Catrin; Harty, Gerard; Wong, Schiffo L Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. Curr Med Res Opin. 2019 Aug;35(8):1371-1378. doi: 10.1080/03007995.2019.1585779. Epub 2019 Mar 29.

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
10.	<b>Bermel 2019</b>	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji	Bermel, R.; Waubant, E.; Pardo, G.; Bass, A.; Repovic, P.; Newsome, S.; Lindsey, J.W.; Ma, X.; Pradhan, A.; Musch, B.; Zabeti, A. Evaluation of shorter infusion times for Ocrelizumab treatment in an extension substudy of the phase IIIb CHORDS trial Multiple Sclerosis Journal. 2019;25:779-780
11.	<b>Bewick 2020</b>	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Bewick, C.; Das, E.; Collins, J.; Nash, C.; Fisniku, L. The incidence of infusion associated reactions in Ocrelizumab-treated Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis patients European Journal of Neurology. 2020;27:684
12.	<b>Bolling 2020</b>	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Bolling, J., Rempe, T., Vasquez, M., Vervloet C., Sollero, A., Carlson, T., Gyang, Real-world experience with ocrelizumab-a safety and efficacy clinical analysis, Multiple Sclerosis Journal Vol. 26, Issue, 3, SUPPL, Page 550
13.	<b>Boyko 2019</b>	INNE	Język publikacji (rosyjski)	Boyko, O V; Choroshilova, I I; Petrov, S V; Melnikov, M V; Boyko, A N [Changes in the quality of life in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab]. Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova. 2019;119(10. Vyp. 2):120-127. doi: 10.17116/jnevro201911910120.
14.	<b>Brochet 2018</b>	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Brochet, B.; Hauser, S.L.; Montalban, X.; Naismith, R.; Wolinsky, J.S.; Manfrini, M.; Garas, M.; Julian, L.; Villoslada, P.; Model, F.; Hubeaux, S.; Kappos, L. Effect of ocrelizumab on relapse rate, and disability progression and improvement in relapsing multiple sclerosis patients in the open-label extension of the pooled OPERA trials European Journal of Neurology. 2018;25:322
15.	<b>Buttmann 2020</b>	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Buttmann, M., Meuth, S.G., Weber, M., Assessing the real world effectiveness of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis CONFIDENCE one year interim analysis, Presented at the 28th annual meeting of the European Charcot Foundation, November 15 19, 2020
16.	<b>Butzkueven 2019</b>	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Butzkueven, H.; Spelman, T.; Patti, F.; Ozakbas, S.; Eichau, S.; Alroughani, R.; Terzi, M.; Boz, C.; Grand'Maison, F.; Grammond, P.; Kalincik, T.; Van Pesch, V.; Lechner-Scott, J.; Barnett, M.; Kuhle, J.; Hodgkinson, S.; Sk bina, O.; Soysal, A.; Butler, E.; Slee, M.; Prevost, J.; Laureys, G.; Macdonell, R.; Van Beek, J.; Craveiro, L.; Wormser, D.; Muros-Le Rouzic, E. Real-world experience with Ocrelizumab in the MSBase Registry Multiple Sclerosis Journal. 2019;25:539-540
17.	<b>Carroll 2019</b>	METODYKA	Opis charakterystyki pacjentów nierandomizowanego badania klinicznego ENSEMBLE	Carroll, W.; Brochet, B.; Patti, F.; Buffels, R.; Wei, W.; Vollmer, T.; Hartung, H.P. Baseline characteristics of the ensemble study population: A phase IIIB open-label, single-arm study to evaluate the effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with early-stage relapsing-remitting multiple sclerosis Multiple Sclerosis Journal. 2019;25:475
18.	<b>Chaplin S 2018</b>	METODYKA	Praca poglądowa	Chaplin S Ocrelizumab for relapsing or primary progressive MS Prescriber. 2018;29:35-37
19.	<b>De Seze 2017</b>	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	De Seze, J.; Hauser, S.L.; Kappos, L.; Montalban, X.; Pozzilli, C.; Chognot, C.; Julian, L.; Koendgen, H.; Zheng, H.; Wolinsky, J.S. Infusion-related reactions with ocrelizumab in phase III studies Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:878-879

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
20.	Ellwardt 2020	POPULACJA	Analiza łączna pacjentów z RRMS i SPMS	Ellwardt, Erik; Rolfes, Leoni; Klein, Julia; Pape, Katrin; Ruck, Tobias; Wiendl, Heinz; Schroeter, Michael; Zipp, Frauke; Meuth, Sven G; Warnke, Clemens; Bittner, Stefan Ocrelizumab initiation in patients with MS: A multicenter observational study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 Apr 9;7(4):e719. doi: 10.1212/NXI.0000000000000719. Print 2020 Jul.
21.	Finder 2020	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Finder, S.; Patel, A.; Smith, S.; Rahn, R.; Fagan, S. Ocrelizumab infusions preferred over oral therapies in an MS clinic JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy. 2020;3:249
22.	Hartung 2016	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Hartung H-P; Arnold DL; Bar-Or A; Comi G; De Seze J; Giovannoni G; Hauser SL; Hemmer B; Kappos L; Lublin F; et al. Infections and serious infections with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england). 2016;22:658-659
23.	Hauser 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Hauser, S.L.; Brochet, B.; Montalban, X.; Naismith, R.T.; Wolinsky, J.S.; Manfrini, M.; Garas, M.; Villoslada, P.; Model, F.; Hubeaux, S.; Kappos, L. Long-term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability progression after 5 years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Multiple sclerosis and related disorders. 2018;26:265-266
24.	Hauser 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Hauser, S.L.; De Seze, J.; Kappos, L.; Montalban, X.; Pozzilli, C.; Guitari, C.J.; Li, C.; Marcellat, C.; Wormser, D.; Zheng, H.; Wolinsky, J.S. Ocrelizumab safety in patients with multiple sclerosis: Updated analyses with a focus on infusion-related reactions Multiple Sclerosis Journal. 2018;24:46
25.	Hauser 2018b	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Hauser, S.; Brochet, B.; Montalban, X.; Naismith, R.; Wolinsky, J.; Manfrini, M.; Garas, M.; Villoslada, P.; Model, F.; Hubeaux, S.; Kappos, L. Annualized Relapse Rate and Confirmed Disability Progression 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 Neurology. 2018;90:
26.	Hauser 2019	POPULACJA	Analiza łączna pacjentów z RRMS i PPMS (brak odrębnych wyników dla RRMS)	Hauser, S.L.; Kappos, L.; Montalban, X.; Hughes, R.; McNamara, J.; Pradhan, A.; Wormser, D.; Koendgen, H.; Wolinsky, J.S. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis Neurology. 2019;92:
27.	Hauser 2019c	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Hauser, S.L.; Hartung, H.P.; Brochet, B.; Montalban, X.; Naismith, R.T.; Wolinsky, J.S.; Manfrini, M.; Garas, M.; Model, F.; Hubeaux, S.; Kappos, L. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5<U+202F>years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis Clinical Neurophysiology. 2019;130:e170

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
28.	Hauser 2020b	POPULACJA	Analiza łączna pacjentów z RRMS i PPMS (brak odrębnych wyników dla RRMS)	Hauser, S.L.; Kappos, L.; Montalban, X.; Craveiro, L.; Hughes, R.; Prajapati, K.; Koendgen, H.; Pradhan, A.; Wolinsky, J.S. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis European Journal of Neurology. 2020;27:331
29.	Hauser S 2013	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Hauser S; Li D; Calabresi P; O'Connor P; Bar-Or A; Barkhof F; Sauter A; Leppert D; Masterman D; Tinbergen J; et al. Week 144 results of a phase II, randomized, multicenter trial assessing the safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) Neurology. 2013;80:
30.	Hauser SL 2017	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Hauser SL; Kappos L; Montalban X; Guittari CJ; Koendgen H; Li C; Marcillat C; Wormser D; Wolinsky JS Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis Multiple sclerosis journal. 2017;23:324-325
31.	Hauser SL 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Hauser SL; Kappos L; Montalban X; Guittari C-J; Koendgen H; Li C; Marcillat C; Wormser D; Wolinsky J Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis Multiple sclerosis journal. 2018;24:NP13-
32.	Huhn 2019	INTERWENCJA	Analiza łączna dla różnych leków DMT	Huhn, K.; Senger, D.; Utz, K.S.; Schmidt, M.; Fröhlich, K.; Waschbisch, A.; Seifert, F.; Dörfler, A.; Lee, D.-H.; Linker, R.A. No evidence of disease activity status over 3 years in a real-world cohort of relapsing remitting MS patients in Germany Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2019;27:133-138
33.	Kappos 2017	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Kappos, L.; Wolinsky, J.S.; Giovannoni, G.; Arnold, D.L.; Lublin, F.; Wang, Q.; Model, F.; Wei, W.; Garren, H.; Manfrini, M.; Belachew, S.; Hauser, S.L. Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:309-310
34.	Kappos 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Kappos, L.; Wolinsky, J.S.; Giovannoni, G.; Arnold, D.L.; Wang, Q.; Bernasconi, C.; Model, F.; Manfrini, M.; Belachew, S.; Hauser, S.L. Relapse-associated worsening and progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis in the Phase III OPERA I and OPERA II studies Multiple sclerosis journal. 2018;24:256-257
35.	Kappos 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Kappos, L.; Wolinsky, J.S.; Giovannoni, G.; Arnold, D.L.; Lublin, F.; Wang, Q.; Model, F.; Wei, W.; Garren, H.; Manfrini, M.; Belachew, S.; Hauser, S. Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) (encore) Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2018;89:e25

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
36.	Kappos L 2012	Interwencja	Publikacja dodatkowa do badania randomizowanego o okresie trwania obserwacji w fazie randomizowanej krótszym niż 48 tyg.	Kappos L; Li D; Calabresi P; O'Connor P; Bar-Or A; Barkhof F; Wells C; Leppert D; Glanzman R; Tinbergen J; et al. Long-term safety results from a phase II, randomised, multicentre trial with ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis Journal of neurology.. 2012;259:S65
37.	Kappos L 2016	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Kappos L; Traboulsee AL; Arnold DL; Bar-Or A; Hartung HP; Lublin F; Selmaj K; Klingelschmitt G; Masterman D; Fontoura P; et al. 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 Swiss medical weekly. 2016;146:46S-
38.	Kister 2018	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji	Kister, I.; Hartung, H.P.; Vermersch, P.; Buffels, R.; Kuhelj, R.; McDougall, F.; Wei, W.; Cutter, G. Patient-reported SymptoMScreen baseline scores in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in Phase IIIb studies of ocrelizumab (ENSEMBLE and CASTING) Multiple Sclerosis Journal. 2018;24:513-514
39.	Laakso 2019	INTERWENCJA/PUNKTY KOŃCOWE	Analiza obejmująca różne interwencje (analiza łączna) / Brak punktów końcowych uwzględnionych w analizie	Laakso, S.M.; Viitala, M.; Kuusisto, H.; Sarasoja, T.; Hartikainen, P.; Atula, S.; Tienari, P.J.; Soilu-Hänninen, M. Multiple sclerosis in Finland 2018—Data from the national register Acta Neurologica Scandinavica. 2019;140:303-311
40.	Leist 2018	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji	Leist, T.P.; Reder, A.T.; Bermel, R.; Weinstock-Guttman, B.; Freedman, M.S.; Cutter, G.; Stankiewicz, J.; Zheng, H.; Musch, B.; Csoboth, C.; Wolinsky, J.S. Year one interim analysis results of the Phase IIIb CHORDS study evaluating ocrelizumab effectiveness and safety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had suboptimal response with prior diseasemodifying treatments Multiple Sclerosis Journal. 2018;24:318-319
41.	Leist 2019	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji	Leist, T.; Reder, A.; Bermel, R.; Weinstock-Guttman, B.; Freedman, M.; Cutter, G.; Stankiewicz, J.; Ma, X.; Musch, B.; Csoboth, C.; Wolinsky, J. One-year interim analysis results of the phase IIIb chords study evaluating ocrelizumab effectiveness and safety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had suboptimal response with prior disease-modifying treatments Neurology. 2019;92:
42.	Levin 2020	POPULACJA	Pacjenci leczeni OKR po NAT	Levin, Seth N; Ezuma, Chimere; Levine, Libby; Vargas, Wendy S; Farber, Rebecca S; De Jager, Philip L; Riley, Claire S Switching from natalizumab to ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2020 Jun 19:1352458520927631. doi: 10.1177/1352458520927631.
43.	Lucchetta 2018b	INNE	Abstrakt do włączonego przeglądu systematycznego	Lucchetta, R.C.; Tonin, F.S.; Borba, H.H.; Leonart, L.P.; Ferreira, V.L.; Bonetti, A.F.; Riveros, B.S.; Becker, J.; Pontarolo, R.; Fernandez-Llimós, F.; Wiens, A. Immunomodulators and immunosuppressants for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis Value in Health. 2018;21:S203-S204



Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
44.	Luzon 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny w formie abstraktu konferencyjnego	Luzon, C.; Ng, H.S.; Tremlett, H. Safety profile of Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: A systematic review Multiple Sclerosis Journal. 2019;25:543
45.	Madrid. 2020	POPULACJA	Populacja pacjentów z PPMS lub SPMS	Madrid-Paredes, A.; Nieto-Gómez, R.; Álvarez-Sánchez, P.; Portillo-Haro, S. Effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis International Journal of Clinical Pharmacy. 2020;42:287
46.	Mancinelli 2020	POPULACJA	Pacjenci leczeni wcześniej natalizumabem	Mancinelli, Chiara Rosa; Scarpazza, Cristina; Cordioli, Cinzia; De Rossi, Nicola; Rasia, Sarah; Turrini, Maria Vittoria; Capra, Ruggero Switching to ocrelizumab in RRMS patients at risk of PML previously treated with extended interval dosing of natalizumab. Mult Scler. 2020 Aug 4;1352458520946017. doi: 10.1177/1352458520946017.
47.	Montalban 2017	INNE	Publikacja (list do redakcji) dotycząca profilaktyki zakażenia HBV. Brak dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Montalban, Xavier; Belachew, Shibeshih; Wolinsky, Jerry S Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Apr 27;376(17):1694. doi: 10.1056/NEJMc1702076.
48.	Moss B 2018	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Moss B; Utigard E; Baldassari L; Cohen J; Ontaneda D Ocrelizumab real-world experience Multiple sclerosis journal. 2018;24:504-505
49.	Moss BP 2018	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Moss BP; Utigard E; Baldassari LE; Cohen JA; Ontaneda DD Real-world experience with ocrelizumab Multiple sclerosis journal. 2018;24:31-
50.	Moss BP 2019	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Moss BP; Utigard E; Baldassari LE; Cohen JA; Ontaneda DD Real-world experience with ocrelizumab Multiple sclerosis journal. 2019;25:69-70
51.	NA 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	NA Ocrelizumab safety in patients with multiple sclerosis: updated analyses with a focus on infusion-related reactions Multiple sclerosis journal. 2018;Conference: 3rd Annual Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Forum, ACTRIMS 2018. United States. 24:46
52.	NA 2018	INTERWENCJA	Publikacja dodatkowa do badania randomizowanego o okresie trwania obserwacji w fazie randomizowanej krótszym niż 48 tyg.	NA Rapid onset of ocrelizumab suppression of brain MRI activity in relapsing-remitting multiple sclerosis Multiple sclerosis journal. 2018;Conference: 4th Middle East North Africa Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis, MENACTRIMS 2018. United Arab Emirates. 24:NP14-NP15
53.	NA 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	NA Long-term reduction in brain MRI disease activity and atrophy after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis Multiple sclerosis journal. 2018;24:284-285
54.	NA 2018b	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	NA Ocrelizumab for multiple sclerosis. Drug Ther Bull. 2018 Jul;56(7):80-84. doi: 10.1136/dtb.2018.7.0646.

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
55.	NA 2018c	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	NA Annualized Relapse Rate and Confirmed Disability Progression 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 Neurology. 2018;Conference: 70th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2018. United States. 90:
56.	NA 2018d	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	NA Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis Multiple sclerosis journal. 2018;24:285-286
57.	Naismith 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Naismith, R.T.; Cascione, M.; Grimaldi, L.M.E.; Hauser, S.L.; Kappos, L.; Montalban, X.; Wolinsky, J.; Chin, P.; Garren, H.; Julian, L.; Model, F.; Honeycutt, D. Preliminary results of the OPERA i and OPERA II openlabel extension study Multiple Sclerosis Journal. 2018;24:NP8-NP9
58.	Perez 2018	INNE	Przegląd systematyczny wyłącznie w formie abstraktu	Perez, J.A.L.S.; Go, G.K.C.; San Jose, M.C.Z. The efficacy of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis Clinical Neurology. 2018;58:S409
59.	Rammohan 2017	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Rammohan KW; Hartung H-P; Arnold DL; Bar-Or A; Comi G; De Seze J; Giovannoni G; Hauser SL; Hemmer B; Kappos L; et al. Infections and serious infections with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis Multiple sclerosis (houndsbills, basingstoke, england). 2017;23:31-32
60.	Rojas 2020	INNE	Przegląd systematyczny porównujący badania kliniczne i obserwacyjne dotyczące terapii w MS	Rojas, Juan Ignacio; Pappolla, Agustín; Patrucco, Liliana; Cristiano, Edgardo; Sánchez, Francisco Do clinical trials for new disease modifying treatments include real world patients with multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord. 2020 Jan 3;39:101931. doi: 10.1016/j.msard.2020.101931.
61.	Sellner 2020	PUNKTY KOŃCOWE	Przegląd systematyczny nieuwzględniający punktów końcowych będących przedmiotem niniejszej analizy	Sellner J, Rommer P S. Immunological consequences of "immune reconstitution therapy" in multiple sclerosis: A systematic review. Autoimmun Rev . 2020 Apr;19(4):102492. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102492. Epub 2020 Feb 13.
62.	Selmaj 2016	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej) wyników	Selmaj, K.; Arnold, D.; Bar-Or, A.; Comi, G.; Hartung, H.-P.; Hauser, S.; Lublin, F.; Traboulsee, A.; Mairon, N.; Chin, P.; Fontoura, P.; Garren, H.; Klingelschmitt, G.; Masterman, D.; Kappos, L. Infusion-related reactions with ocrelizumab in the Phase III double-blind, double-dummy, interferon (IFN) $\beta$ -1acontrolled OPERA I and OPERA II studies European Journal of Neurology. 2016;23:202
63.	Smoot 2018	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Smoot, K.; Chen, C.; Lucassen, E.; Stuchiner, T.; Grote, L.; Cohan, S. Utilization, safety and tolerability of ocrelizumab: Year 1 data from the Providence Ocrelizumab Registry Multiple Sclerosis Journal. 2018;24:288
64.	Smoot 2019	POPULACJA	Populacja pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem	Smoot, K.; Chen, C.; Gervasi-Follmar, T.; Lucas, L.; Kresa-Reahl, K.; Repovic, P.; Craddock, J.; Cohan, S. Evaluating the efficacy and safety of transitioning patients from natalizumab to ocrelizumab (OCTAVE) Neurology. 2019;92:

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
65.	Smoot 2019	POPULACJA	Analiza łączna obejmująca pacjentów RRMS i PPMS i SPMS. Brak odrębnych wyników dla RRMS (brak odrębnych wyników dla RRMS)	Smoot, K.; Stuchiner, T.; Lucas, L.; Chen, C.; Lucassen, E.; Kresa-Reahl, K.; Grote, L.; Cohan, S. Utilization, safety, and tolerability of Ocrelizumab: Year 2 data from the providence Ocrelizumab registry Multiple Sclerosis Journal. 2019;25:534-535
66.	Stahnke 2018	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Stahnke, Amanda M; Holt, Kathryn M Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Ann Pharmacother. 2018 May;52(5):473-483. doi: 10.1177/1060028017747635. Epub 2017 Dec 12.
67.	Traboulsee 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Traboulsee, A.; Arnold, D.; Klawiter, E.C.; Havrdova, E.; Fiore, D.; Zheng, R.; Julian, L.; Giovannoni, G. Association of brain volume loss and neda outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis in the opera I and opera II studies (encore) Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2018;89:e25
68.	Traboulsee A 2016	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Traboulsee A; Arnold D; Bar-or A; Comi G; Hartung H-P; Kappos L; Lublin F; Selmaj K; Klingelschmitt G; Masterman D; et al. Ocrelizumab no evidence of disease activity (NEDA) status at 96 weeks in relapsing multiple sclerosis patients: analysis of the OPERA I and OPERA II studies European journal of neurology. Conference: 2nd congress of the european academy of neurology. Copenhagen denmark. Conference start: 20160528. Conference end: 20160531. Conference publication: (var.pagings). 2016;23:58
69.	Traboulsee A 2017	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Traboulsee A; Giovannoni G; Bar-Or A; Comi G; Hartung H-P; Havrdova E; Kappos L; Lublin F; Selmaj K; Han J; et al. NEDA analysis by epoch in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: results from the OPERA I and OPERA II phase III studies Multiple sclerosis (houndsllms, basingstoke, england). 2017;23:18-19
70.	Tran 2019	POPULACJA	Brak informacji o rodzaju MS. Analiza łączna dla różnych typów MS	Tran, V.; Miller, P.A.; Jarrar, R.; Olson, J.; Miller, T.; Miravalle, A. Real world efficacy and safety profile of Ocrelizumab therapy in patients with multiple sclerosis Multiple Sclerosis Journal. 2019;25:864
71.	Turner 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Turner, B.; Cree, B.; Lorscheider, J.; Montalban, X.; Papeix, C.; Buffels, R.; Masterman, D.; Han, J.; Levesque, V.; Wolinsky, J. Confirmed Disability Progression in Different Subgroups of Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Who Received Ocrelizumab or Interferon Beta-1a in the Phase III OPERA I and OPERA II Studies Neurology. 2018;90:
72.	Turner 2018	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publikacji pełnotekstowej)	Turner, B.; Papeix, C.; Cree, B.; Kappos, L.; Montalban, X.; Wolinsky, J.S.; Buffels, R.; Han, J.; Masterman, D.; Hauser, S.L. Subgroup analyses of NEDA re-baselined at week 24 in ocrelizumab recipients with relapsing Multiple Sclerosis receiving ocrelizumab in OPERA i and II European Journal of Neurology. 2018;25:534
73.	Van Hall 2019	INNE	Opis metodyki oraz charakterystyka pacjentów badania obserwacyjnego CONFIDENCE	Van Hall, V.; Hartung, H.-P.; Dirks, P.; Hieke-Schulz, S.; Leemhuis, J.; Wormser, D.; Tjalf, Z. Assessing the long-term outcomes of ocrelizumab treatment in Germany-CONFIDENCE baseline characteristics Multiple Sclerosis Journal. 2019;25:865

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
74.	Van Wijmeersch 2019	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji	Van Wijmeersch, B.; Buffels, R.; Clinch, S.; Kuhelj, R.; Wei, W.; Vermersch, P. Ocrelizumab treatment satisfaction in patients with suboptimal response to previous disease-modifying therapies <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2019;25:824-825
75.	Vermersch 2019	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji	Vermersch, P.; Erälinna, J.-P.; Nicholas, R.; Oreja-Guevara, C.; Siva, A.; Van Wijmeersch, B.; Wiendl, H.; Buffels, R.; Kuhelj, R.; Wei, W.; Comi, G. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with a suboptimal response to previous disease-modifying therapies (1-year interim results) <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2019;25:344-345
76.	Vermersch 2020	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji	Vermersch, P.; Erälinna, J.-P.; Nicholas, R.; Oreja-Guevara, C.; Siva, A.; Van Wijmeersch, B.; Wiendl, H.; Buffels, R.; Kuhelj, R.; Wei, W. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with a Suboptimal Response to Previous Disease-Modifying Therapies (1-Year Interim Results) <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2020;37:
77.	Vollmer 2019	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji	Vollmer, T.; Alvarez, E.; Nair, K.; Cohen, J.; Boster, A.; Masterman, D.; Pradhan, A.; Musch, B.; Ma, X.; Pei, J.; Moss, B.; Weinstock-Guttman, B.; Bermel, R. Evaluation of shorter infusion times with ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis <i>Neurology</i> . 2019;92:
78.	Vollmer 2019	POPULACJA	Analiza łączna obejmująca pacjentów RRMS, PPMS i SPMS. Brak odrębnych wyników dla RRMS (brak odrębnych wyników dla RRMS)	Vollmer, B.; Nair, K.; Sillau, S.; Corboy, J.; Vollmer, T.; Alvarez, E. Ocrelizumab real-world safety and effectiveness in the one year treatment of multiple sclerosis compared to other disease modifying therapies <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2019;25:747-748
79.	Vollmer 2019	METODYKA	Opis badania SaROD	Vollmer, T.; Alvarez, E.; Nair, K.V.; Cohen, J.; Boster, A.; Katz, J.; Pardo, G.; Pei, J.; Raut, P.; Merchant, S.; Bobbala, A.; Pradhan, A.; Moss, B. Safety results for administering ocrelizumab per a shorter infusion protocol in patients with primary progressive and relapsing multiple sclerosis <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2019;25:778-779
80.	Vural 2019	POPULACJA	Brak informacji o rodzaju MS. Analiza łączna dla różnych typów MS (brak odrębnych wyników dla RRMS)	Vural, E.; Terzi, M.; Sunter, G.; Gunal, D.; Agan, K.; Boz, C. Real-life outcomes of Ocrelizumab treatment from 3 multiple sclerosis centers in Turkey <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2019;25:751
81.	Weinstock-2020	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji	Weinstock-Guttman, B.; Bermel, R.; Csoboth, C.; Cutter, G.; Freedman, M.; Leist, T.P.; Ma, X.; Musch, B.; Reder, A.; Stankiewicz, J.; Wolinsky, J. Effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had a suboptimal response with prior disease-modifying therapy: 2-year findings from CHORDS <i>European Journal of Neurology</i> . 2020;27:43
82.	Wolinsky 2020	POPULACJA	Analiza z badań OPERA dla subpopulacji pacjentów o średnim EDSS 4,6 pkt.	Wolinsky, Jerry S; Engmann, Natalie J; Pei, Jinglan; Pradhan, Ashish; Markowitz, Clyde; Fox, Edward J An exploratory analysis of the efficacy of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis with increased disability. <i>Mult Scler J Exp Transl Clin</i> . 2020 Mar 16;6(1):2055217320911939. doi: 10.1177/2055217320911939. eCollection 2020 Jan-Mar.

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
83.	Wormser 2019	INNE	Opis metodyki badania VERISMO	Wormser, D.; Evershed, J.; Ferreira, G.; Stokmaier, D.; Wang, Q.; Ziemseen, T. Verismo: A post-marketing safety study to determine the incidence of all malignancies and breast cancer in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab Neurology. 2019;92:
84.	Wormser 2019	INNE	Opis protokołu badania obserwacyjnego MANUSCRIPT	Wormser, D.; Butzkueven, H.; Hillert, J.; Magyari, M.; Trojano, M.; Vukusic, S.; Ferreira, G.; Wang, Q.; Stokmaier, D.; Ziemssen, T. MANUSCRIPT: Long-term surveillance of ocrelizumab-treated patients with multiple sclerosis. European Journal of Neurology. 2019;26:871
85.	Xie 2017	METODYKA	Przegląd systematyczny i metaanaliza badań uwzględniająca porównanie OKR tylko z innymi przeciwciałami monoklonalnymi (rytuksymabem i ofatumumabem)	Xie, Q.; Li, X.; Sun, J.; Yuan, B.; Li, Y.; Wang, L.; Wang, M. A meta-analysis to determine the efficacy and tolerability of anti-B-cell monoclonal antibodies in multiple sclerosis. Experimental and Therapeutic Medicine. 2017;13:3061-3066
86.	Xu 2018	INTERWENCJA	Brak porównania OKR z komparatorami stanowiącymi przedmiot AKL (za wyjątkiem IFN, dla którego jednak dostępne jest porównanie bezpośrednie)	Xu, Xinghua; Chi, Sumin; Wang, Qun; Li, Chengxin; Xu, Bainan; Zhang, Jun; Chen, Xiaolei. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2018 Oct;25:322-328. doi: 10.1016/j.msard.2018.08.026. Epub 2018 Aug 29.
87.	Xu Y 2018	POPULACJA	Analiza z badań OPERA dla subpopulacji pacjentów o średnim EDSS >5 pkt.	Xu Y; Han J; Ma X; Pei J; Engmann NJ; Pradhan A; Bergvall N; Julian L AN EXPLORATORY ANALYSIS OF EFFICACY OF OCRELIZUMAB FOR MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH INCREASED DISABILITY Value in health. 2018;21:S330-
88.	Zappulo 2019	POPULACJA	Analiza łączna pacjentów z RRMS i PPMS (brak odrębnych wyników dla RRMS)	Zappulo, Emanuela; Buonomo, Antonio Riccardo; Sacca, Francesco; Russo, Cinzia Valeria; Scotto, Riccardo; Scalia, Giulia; Nozzolillo, Agostino; Lanzillo, Roberta; Tosone, Grazia; Gentile, Ivan. Incidence and Predictive Risk Factors of Infective Events in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Agents Targeting CD20 and CD52 Surface Antigens. Open Forum Infect Dis. 2019 Oct 21;6(11):ofz445. doi: 10.1093/ofid/ofz445. eCollection 2019 Nov.
89.	Kappos 2011	INTERWENCJA	Badania randomizowane o okresie trwania obserwacji w fazie randomizowanej krótszym niż 48 tyg.	Kappos, Ludwig; Li, David; Calabresi, Peter A; O'Connor, Paul; Bar-Or, Amit; Barkhof, Frederik; Yin, Ming; Leppert, David; Glanzman, Robert; Tinbergen, Jeroen; Hauser, Stephen L. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011 Nov 19;378(9805):1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.

### A.1.3. Przeszukanie dodatkowych źródeł

Tabela 5.

Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Wyniki wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data ostatniego przeszukania
<b>Towarzystwa naukowe</b>		

Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Wyniki wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data ostatniego przeszukania
Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) <a href="https://www.ptsr.org.pl/">https://www.ptsr.org.pl/</a>	Okrelizumab: 7 (0) Ocrelizumab: 8 (0) Ocrevus: 4(0)	01.12.2020
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) ( <a href="https://www.ectrims.eu/">https://www.ectrims.eu/</a> , <a href="https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims">https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims</a> )	Ocrelizumab: 189 Ocrevus: 1	01.12.2020
Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) ( <a href="https://www.actrims.org/">https://www.actrims.org/</a> )	Ocrelizumab: 1 Ocrevus: 0	01.12.2020
European Academy of Neurology (EAN) <a href="https://www.ean.org/">https://www.ean.org/</a>	Ocrelizumab: 0 Ocrevus: 0	01.12.2020
National Multiple Sclerosis Society (NMSS) <a href="https://www.nationalmssociety.org/">https://www.nationalmssociety.org/</a>	Ocrelizumab: 92 Ocrevus: 151	01.12.2020
American Academy of Neurology (AAN) <a href="https://www.aan.com/">https://www.aan.com/</a>	Ocrelizumab: 58 (1) Ocrevus: 1	01.12.2020
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>		
NICE ( <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a> )	Ocrelizumab: 9 (1) Ocrevus: 3 (1*)	01.12.2020
FDA ( <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> )	Ocrelizumab: 38 (1) Ocrevus: 35	01.12.2020
EMA ( <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> )	Ocrelizumab: 47 Ocrevus:	01.12.2020
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków</b>		
Roche <a href="https://forpatients.roche.com/en/search.html?limit=10&amp;offset=0">https://forpatients.roche.com/en/search.html?limit=10&amp;offset=0</a> <a href="https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-03.htm">https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-03.htm</a>	Ocrelizumab: 16 (0) Ocrevus: 0 (0)	01.12.2020

\*Publikacja włączona już w ramach przeszukania dla hasła „Ocrelizumab”

## A.2. Przeszukanie do porównania pośredniego metodą MTC

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej zakwalifikowano 46 badań, spośród których 33 badania spełniały kryteria włączenia do porównania pośredniego [REDACTED]

Kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej spełniły 23 badania RCT dla interwencji i komparatorów zgodnie z PICOS, natomiast pozostałe 23 badania zostały wykluczone ze względu na nieprawidłową interwencję (terapię niestanowiącą komparatorów dla OKR, niewchodzące w sieć porównania pośredniego ([REDACTED])).

[Redacted text]

[Large redacted area]

\*W tym duplikaty

\*\* selekcja do AKL oznaczona kolorem żółtym

### A.2.1. Strategia wyszukiwania badań

[Redacted text]

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

























Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
4.	Boyko 2017	INTERWENCJA	Faza randomizowana badania dla porównania interwencji i komparatora krótsza niż 48 tyg. (16 tyg.)	Boyko A; Volkova L; Zakharova M; Khabirov F; Kotov S; Parshina E; Patrusheva O; Prokopenko S; Sazonov D; Timchenko L; et al. The efficacy and safety of the biosimilar interferon beta-1a Teberif® in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from a comparative international multicenter double-blind placebo-controlled randomized phase III study. Multiple sclerosis journal. 2017;23:863-864
5.	Boyko 2016	INNE	Język publikacji (rosyjski)	Boyko AN; Lashch NY; Sharanova SN; Zakharova MN; Trifonova OV; Simaniv TO; Lysogorskaya EV; Guryanova OE; Kotov SV; Iakushina TI; et al. Comparative, placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the first year of the study. Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2016;116:61-67
6.	Boyko 2017	INNE	Język publikacji (rosyjski)	Boyko AN; Bosenko LP; Vasilovskiy VV; Vo kova LI; Zakharova MN; Kotov SV; Lekomtseva EV; Negrich TI; Parshina EV; Patrusheva OP; et al. A comparative placebo-controlled clinical study on the efficacy and safety of interferon beta-1A for subcutaneous injections in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the first year of observations. Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2017;117:107-113
7.	Boyko 2019	INNE	Język publikacji (rosyjski)	Boyko AN; Bakhtiyarova KZ; Dudin VA; Zaslavsky LG; Malkova NA; Parshina YV; Fedulov AS; Zinkina-Orikhan AV; Linkova YN; Ivanov RA; et al. The new pegylated interferon beta-1a (sampeginterferon beta-1a, BCD-054) in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119:100-109
8.	Boyko AN 2019	INNE	Język publikacji (rosyjski)	Boyko AN; Bosenko LP; Vasilovskiy VV; Vo kova LI; Zakharova MN; Kotov SV; Lekomtseva EV; Negrich TI; Parshina EV; Patrusheva OP; et al. Efficacy, tolerability and safety of the treatment with teberif: the results of a 2-year randomized clinical trial of treatment naive patients with relapsing multiple sclerosis, who have not received DMT, after switching from other interferon β-1a. Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119:73-85
9.	Butzkueven 2017	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Butzkueven H; Jeffery D; Arnold DL; Filippi M; Geurts JGG; Dong Q; Campbell N; Licata S; Ho P-R. The rapid efficacy of natalizumab vs fingolimod in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a randomised, head-to-head phase 4 study. Multiple sclerosis journal. 2017;23:405-406
10.	Butzkueven 2018	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Butzkueven H; Jeffery D; Arnold DL; Filippi M; Geurts JGG; Dong Q; Campbell N; Licata S; Ho P-R. The rapid efficacy of natalizumab vs fingolimod in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): results from reveal, a randomised, head-to-head study. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry. 2018;89:e35-
11.	Cadavid 2019	INTERWENCJA	Porównanie opicinumab vs PLC	Cadavid D.; Mellion M.; Hupperts R.; Edwards K.R.; Calabresi P.A.; Giovannoni G.; Hartung H.-P.; Arnold D.L.; Fisher E.; Rudick R.; Mi S.; Chai Y.; Li J.; Zhang Y.; Cheng W.; Xu L.; Zhu B.; Green S.M.; Chang I.; Deykin A.; She kh S.I et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet Neurology. 2019;18:845-856

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
12.	Chaplin 2018	METODYKA	Praca pogładowa	Chaplin S. Ocrelizumab for relapsing or primary progressive MS. <i>Prescriber</i> . 2018;29:35-37
13.	Cree 2019	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publ kacji pełnotekstowej)	Cree B; Goldman M; Corboy J; Singer B; Fox E; Arnold D; Ford C; Weinstock-Guttman B; Bar-Or A; Mientus S; et al. Efficacy and safety of fingolimod 0.5 mg and 0.25 mg versus glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis-assess study group. <i>Neurology</i> . 2019;92:
14.	Cree 2019	INNE	Brak dodatkowych wyników (względem publ kacji pełnotekstowej)	Cree BA; Goldman MD; Corboy JR; Singer B; Fox E; Arnold DL; Ford C; Weinstock-Guttman B; Bar-Or A; Mientus S; et al. Fingolimod versus glatiramer acetate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis - ASSESS study results. <i>European journal of neurology</i> . 2019;26:163-
15.	Cree 2019	INNE	Brak wyników uwzględnionych w analizie klinicznej	Cree BA; Goldman MD; Corboy JR; Singer B; Fox E; Arnold DL; Ford C; Weinstock-Guttman B; Bar-Or A; Mientus S; et al. Effect of fingolimod on functional disability, cognition and quality of life outcomes versus glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: results from the ASSESS study. <i>European journal of neurology</i> . 2019;26:484-485
16.	Cree 2018	INTERWENCJA	Porównanie ozanimod vs IFNB-1a-IM	Cree B.; Bar-Or A.; Comi G.; Selmaj K.; Arnold D.; Steinman L.; Hartung H.-P.; Montalban X.; Havrdova E.; Sheffield J.; Raghupathi K.; Kappos L.; Cohen J. Safety of ozanimod versus interferon beta-1a in two multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, double-dummy phase 3 studies in relapsing multiple sclerosis (sunbeam and radiance part B) <i>Neurology</i> . 2018;90:
17.	Fox 2016	METODYKA/INNE	Analiza post-hoc	Fox EJ; Wynn D; Coles AJ; Palmer J; Margolin DH. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. <i>Journal of the neurological sciences</i> . 2016;363:188-194
18.	Giovannoni G 2017	METODYKA	Analiza w podgrupach	Giovannoni G; Rammohan K; Cook S; Comi G; Rieckmann P; Soelberg-Sorensen P; Vermersch P; Dangond F; Hicking C. Cladribine tablets in high disease activity (HDA) subgroups from the CLARITY study of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS). <i>European journal of neurology</i> 2017;24:203-204
19.	Hauser 2020	INTERWENCJA	Porównanie ofatumumab vs teryflunomid	Hauser S.L.; Bar-Or A.; Cohen J.A.; Comi G.; Correale J.; Coyle P.K.; Cross A.H.; de Seze J.; Leppert D.; Montalban X.; Selmaj K.; Wiendl H.; Kerloeguen C.; Willi R.; Li B.; Kakarieka A.; Tomic D.; Goodyear A.; Pingili R.; Haring D.A.; Ramanathan K.; Merschhemke M.; Kappos L. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2020;383:546-557
20.	Kappos 2018	INTERWENCJA	Porównanie ozanimonid vs IFNB-1a-SC-IM	Kappos L.; Selmaj K.; Bar-Or A.; Comi G.; Arnold D.; Steinman L.; Hartung H.-P.; Montalban X.; Havrdova E.; Sheffield J.; Raghupathi K.; Cree B.; Cohen J. Efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a by prior treatment and baseline disability in two multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, double-dummy phase 3 studies in relapsing multiple sclerosis (sunbeam and radiance part B). <i>Neurology</i> . 2018;90:

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
21.	Kondo 2017	METODYKA	Stosowanie interwencji przez 24 tygodnie	Kondo T; Kawachi I; Onizuka Y; Hiramatsu K; Hase M; Yun J; Ling Y; Torii S. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis in the placebo-controlled phase 3 apex study. <i>Journal of the neurological sciences</i> . 2017;381:439-440
22.	Kondo 2019	METODYKA	Zbiorcza analiza wyników badania (obejmująca badanie i jego przedłużenie)	Kondo T.; Kawachi I.; Onizuka Y.; Hiramatsu K.; Hase M.; Yun J.; Torii S. Efficacy of dimethyl fumarate in Japanese MS patient in phase 3 apex study and the open label extension study: 72 weeks interim analysis. <i>Multiple sclerosis journal</i> . 2019;25:457-
23.	Laroni 2017	METODYKA	Badanie jednoramienne	Laroni, Alice; Brogi, Davide; Brescia Morra, Vincenzo; Guidi, Leonello; Pozzilli, Carlo; Comi, Giancarlo; Lugaresi, Alessandra; Turrini, Renato; Raimondi, Debora; Uccelli, Antonio; Mancardi, Giovanni Luigi. Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy. <i>Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology</i> . 2017;38:53-59
24.	Li 2019	METODYKA	Przegląd systematyczny	Li, Huihui; Hu, Fengli; Zhang, Yanli; Li, Kai. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Journal of neurology</i> . 2019;
25.	Liu 2017	INNE	Brak punktów końcowych uwzględnionych w analizie	Liu Y.; Vollmer T.; Havrdova E.; Riestler K.; Lee A.; Phillips G.; Wang P.; Sabatella G. Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2017;11:18-24
26.	Lucchetta 2018	METODYKA	Przegląd systematyczny	Lucchetta, Rosa C; Tonin, Fernanda S; Borba, Helena H L; Leonart, Leticia P; Ferreira, Vinicius L; Bonetti, Aline F; Riveros, Bruno S; Becker, Jefferson; Pontarolo, Roberto; Fernandez-Llimos, Fernando; Wiens, Astrid. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. <i>CNS drugs</i> . 2018;32:813-826
27.	Luzon 2019	METODYKA	Przegląd systematyczny	Luzon C.; Ng H.S.; Tremlett H. Safety profile of Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: A systematic review. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2019;25:543
28.	MacMillan 2019	INNE	Brak wyników uwzględnionych w analizie klinicznej	MacMillan, Erin L; Schubert, Julia J; Vavasour, Irene M; Tam, Roger; Rauscher, Alexander; Taylor, Carolyn; White, Rick; Garren, Hideki; Clayton, David; Levesque, Victoria; Li, David Kb; Kolind, Shannon H; Traboulsee, Anthony L. Magnetic resonance spectroscopy evidence for declining gliosis in MS patients treated with ocrelizumab versus interferon beta-1a. <i>Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical</i> . 2019;5:2055217319879952
29.	McCool 2019	METODYKA	Przegląd systematyczny	McCool, Rachael; Wilson, Katy; Arber, Mick; Fleetwood, Kelly; Toupin, Sydney; Thom, Howard; Bennett, Iain; Edwards, Susan. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis and related disorders</i> . 2019;29:55-61

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
30.	McCroskery P 2017	INTERWENCJA	Porównanie opicinumab vs PLC	McCroskery P; Selmaj K; Fernandez O; Grimaldi LME; Silber E; Pardo G; Freedman SM; Zhang Y; Xu L; Cadavid D; et al. Safety and tolerability of opicinumab in relapsing multiple sclerosis: the Phase 2b SYNERGY Trial. <i>Neurology</i> . 2017;88:
31.	Meca-Lallana 2020	METODYKA	Badanie obserwacyjne	Meca-Lallana J.; Ayuso T.; Martinez-Yelamos S.; Duran C.; Contreras Martin Y.; Herrera Navarro N.; Perez Sempere A.; Alvarez-Cermeno J.C.; Millan Pascual J.; Meca-Lallana V.; Romero Sevilla R.; Ricart J. Effectiveness of fingolimod versus natalizumab as second-line therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in Spain: Second-Line GATE study. <i>European Neurology</i> . 2020;83:25-33
32.	Mori 2017	INTERWENCJA	Stosowanie interwencji przez 24 tygodnie	Mori M; Ohashi T; Onizuka Y; Hiramatsu K; Hase M; Yun J; Ling Y; Torii S. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in treatment-naive Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a post-hoc subgroup analysis of the apex study. <i>Journal of the neurological sciences</i> . 2017;381:795-796
33.	Nabavi 2019	INTERWENCJA	Porównanie IFNB-1a-IM (biosimilar) vs IFNB-1a-IM	Nabavi S.M.; Abolfazli R.; Etemadrezai A.; Hosseini H.; Moradi N.; Shahriari S.; Mehdipour B.; Shekarchi B.; Soltanzadeh A. A comparison study of efficacy and safety of a biosimilar form of intramuscular Beta-interferon i-a versus the reference product: A randomized controlled clinical trial in Iran. <i>Iranian Journal of Pharmaceutical Research</i> . 2019;18:1632-1638
34.	Naismith 2019	METODYKA	Badanie jednoramienne	Naismith R.T.; Wolinsky J.S.; Wundes A.; LaGanke C.; Arnold D.L.; Obradovic D.; Freedman M.S.; Gudesblatt M.; Ziemssen T.; Kandinov B.; Bidollari I.; Lopez-Bresnahan M.; Nangia N.; Rezendes D.; Yang L.; Chen H.; Liu S.; Hanna J.; Miller C.; Leigh-Pemberton R. Droximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2019;:
35.	Ng 2020	METODYKA	Przegląd systematyczny	Ng H.S.; Rosenbult C.L.; Tremlett H. Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> . 2020;:
36.	Ochi 2017	METODYKA	Analiza w podgrupach	Ochi H; Niino M; Onizuka Y; Hiramatsu K; Hase M; Yun J; Ling Y; Torii S. Safety of delayed-release dimethyl fumarate in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analysis of the apex Part 1 study. <i>Journal of the neurological sciences</i> . 2017;381:791-792
37.	Saida 2017	INTERWENCJA	Stosowanie interwencji przez 24 tygodnie	Saida T.; Kira J.-I.; Kishida S.; Yamamura T.; Sudo Y.; Ogiwara K.; Tibung J.T.; Lucas N.; Subramanyam M. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2017;11:25-31
38.	Saida 2019	INTERWENCJA	Stosowanie interwencji przez 24 tygodnie	Saida T.; Yamamura T.; Kondo T.; Yun J.; Yang M.; Li J.; Mahadavan L.; Zhu B.; Sheikh S.I. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. <i>BMC Neurology</i> . 2019;19:5

Lp.	Akronim	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
39.	<b>Schwartzbach 2017</b>	INTERWENCJA	Porównanie GSK239512 vs PLC	Schwartzbach C.J.; Grove R.A.; Brown R.; Tompson D.; Then Bergh F.; Arnold D.L. Lesion remyelinating activity of GSK239512 versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, single-blind, phase II study. <i>Journal of Neurology</i> . 2017;264:304-315
40.	<b>Shmidt 2017</b>	INNE	Język publikacji (rosyjski)	Shmidt T.E. Dimethyl fumarate (Tecfidera) is the first line treatment choice in patients with remitting multiple sclerosis. <i>Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova</i> . 2017;117:140-145
41.	<b>Siddiqui 2018</b>	METODYKA	Przegląd systematyczny	Siddiqui, Mohd Kashif; Khurana, Inderpreet Singh; Budhia, Sangeeta; Hettle, Robert; Harty, Gerard; Wong, Schiffon L. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Current medical research and opinion</i> . 2018;34:1361-1371
42.	<b>Singer 2018</b>	METODYKA	Przedłużenie badania CARE-MS II	Singer B.A.; Alroughani R.; Brassat D.; Broadley S.; Hartung H.-P.; Havrdova E.; Kim H.J.; Oreja-Guevara C.; Pozzilli C.; Selmaj K.W.; Vermersch P.; Wray S.; Margolin D.H.; Daizadeh N.; Chiriac M.; Coles A.J. Durable improvements in relapse and disability outcomes over 7 years with alemtuzumab in CARE-MS II patients: Results from the topaz study. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2018;24:22
43.	<b>Sprenger 2018</b>	INNE	Brak punktów końcowych uwzględnionych w analizie	Sprenger T; Yamout B; Comi G; Lebrun-frenay C; Park M; Chinchilla D; Lincoln JA; Kappos L; Radue EW; Lublin AL; et al. Investigating the Effect of Teriflunomide on Diffuse Brain Tissue Damage in the Phase 3 TEMSO Study. <i>Multiple sclerosis and related disorders</i> . 2018;26:258-259
44.	<b>Wiendl 2015</b>	METODYKA	Analiza post-hoc	Wiendl H; Havrdova E; Rose J; Giovannoni G; Tsao LC; Zhao J; Pan Q; Elkins J; Greenberg SJ. Daclizumab high-yield process (DAC HYP) vs. intramuscular interferon beta-1a in subgroups predictive of active disease: results from the DECIDE study. <i>Multiple sclerosis (houndskilling, basingstoke, england)</i> . 2015;23:232-233
45.	<b>Xu 2018</b>	METODYKA	Przegląd systematyczny	Xu, Xinghua; Chi, Sumin; Wang, Qun; Li, Chengxin; Xu, Bainan; Zhang, Jun; Chen, Xiaolei. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. <i>Multiple sclerosis and related disorders</i> . 2018;25:322-328
46.	<b>Zhang J 2017</b>	METODYKA	Przegląd systematyczny	Zhang J; Shi S; Zhang Y; Luo J; Xiao Y; Meng L; Yang X. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2017;:

## Aneks B. Charakterystyka badań RCT

### B.1. OKR vs IFNB-1a SC

OPERA I			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRSM uprzednio nieleczonych i leczonych DMT.			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
1. Wiek 18–55 lat 2. MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 r. 3. Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt 4. $\geq 2$ udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed skringiem lub $\geq 1$ kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skringiem 5. Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z MS 6. Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania.	1. Diagnoza PPMS 2. Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumab, anty-CD4, kladrybina, mitoksantron, daklizumab, DMF, teryflunomid, lakwinimod oraz radioterapia całego ciała lub transplantacja szpiku kostnego. 3. RRSM trwające > 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringiem wyniku w skali EDSS $\leq 2$ pkt.		
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: ARR			
Pozostałe PK: CDP12, CDP24 (definiowane jako wzrost pkt w skali EDSS o co najmniej 1 pkt lub o 0,5 pkt jeśli wyn k <i>baseline</i> wynosił > 5,5 pkt, utrzymujący się przez min. 12 tygodni), CDI12 (definiowane jako redukcja w pkt w skali EDSS o co najmniej 1 pkt lub o 0,5 pkt jeśli wynik <i>baseline</i> wynosił > 5,5 pkt, utrzymująca się przez min. 12 tygodni u pacjentów z wynikiem <i>baseline</i> $\geq 2$ pkt w skali EDSS), całkowita liczba zmian Gd+, całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych, zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-36, procentowa zamiana objętości mózgu, odsetek pacjentów z brakiem dowodów dotyczących aktywności choroby i wyn kiem <i>baseline</i> $\geq 2$ pkt w skali EDSS (definiowany jako brak rzutu, progresji niesprawności utrwalonej przez 12. lub 24. tygodni, brak nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych i brak nowych zmian Gd+), bezpieczeństwo			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	OKR	IFNB-1a-SC	
Liczba pacjentów	410	411	
Odsetek mężczyzn [%]	34	34	
Wiek w latach, średnia (SD)	37,1 (9,3)	36,9 (9,3)	
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD)	6,7 (6,4)	6,3 (6,0)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,6)	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	26	29
	Interferon	20	21
	Octan glatirameru	9	9
	Natalizumab	0	<1
	Fingolimod	<1	0
	Fumaran dimetylu	<1	0
	Inne	1	1
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,9 (1,2)	2,8 (1,3)	



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

a) Okres obserwacji dotyczy monitorowania bezpieczeństwa;

b) Pacjenci utraceni z badania przed podaniem interwencji



## OPERA II

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek 18–55 lat 2. MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 r. 3. Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt 4. $\geq 2$ udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed skringiem lub $\geq 1$ kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skringiem 5. Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z MS 6. Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania.	1. Diagnoza PPMS 2. Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumab, anty-CD4, kładrybina, mitoksantron, daklizumab, DMF, teryflunomid, lakwinimod oraz radioterapia całego ciała lub transplantacja szpiku kostnego. 3. RRMS trwające > 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringiem wyniku w skali EDSS $\leq 2$ pkt.

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** ARR

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

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	OKR	IFNB-1a-SC
Liczba pacjentów	417	418
Odsetek mężczyzn [%]	35	33
Wiek w latach, średnia (SD)	37,2 (9,1)	37,4 (9,0)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	6,7 (6,1)	6,7 (6,1)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	27
	Interferon	19
	Octan glatirameru	10
	Natalizumab	<1
	Fingolimod	1
	Fumaran dimetylu	0
	Inne	<1
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,8 (1,3)	2,8 (1,4)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	61	59
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	49,3 (38,6)	51,0 (35,7)
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	10,7 (14,3)	10,6 (12,3)
Znormalizowana objętość mózgu w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	1503,9 (92,6)	1501,1 (91,0)

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

a) Okres obserwacji dotyczy monitorowania bezpieczeństwa;

b) Pacjenci utraceni z badania przed podaniem interwencji

## B.2. IFNB-1a-SC vs PLC

PRISMS	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie z grupą kontrolną fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-SC względem PLC u pacjentów z RRMS	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>

## PRISMS

1. Pacjenci dorośli;
2. Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego;
3.  $\geq 2$  rzuty w okresie ostatnich dwóch lat;
4. 0-5,0 pkt w skali EDSS.

1. Przebyta w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem którakolwiek terapia:
  - a) leczenie INF;
  - b) naświetlanie gruczołów limfatycznych;
  - c) leczenie CTX
  - d) leczenie DMT lub lekami immunosupresyjnymi.

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** liczba rzutów w okresie badania

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

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

## Interwencja

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

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem programu komputerowego, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy, wygenerowanie kodu metodą blokową
Ukrycie kodu alokacji	Tak, brak opisu
Kierunek badania	Prospektywny

PRISMS	
Zaślepienie	TAK (podwójne)
Utrata z badania (%)	<p><u>INF B-1a-SC 44 µg</u>: 19/184 (10,3%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody pacjenta (n=6), AE (n=9), ciąża (n=3), naruszenie protokołu badania (n=1)</p> <p><u>PLC</u>: 17/187 (9,1%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody pacjenta (n=10), AE (n=2), progresja choroby (n=3), zgon (n=1), ciąża (n=1)</p>
Metodyka implementacji danych utraconych	Wyniki uzyskane dla pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali badanie, włączano do analizy statystycznej, przy jednoczesnym uwzględnieniu czasu uczestnictwa w badaniu lub użyciu standaryzowanego wskaźnika okresu uczestnictwa w badaniu.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Finlandia, Holandia, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja, Kanada)
Sponsor badania	Ares-Serono International SA

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

### B.3. IFNB-1b-SC vs PLC

IFNB MS		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1b-SC względem PLC u pacjentów z MS.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>MS zdiagnozowane klinicznie lub laboratoryjnie min. rok przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Wiek 18-50 lat;</li> <li>≤5,5 pkt w skali EDSS;</li> <li>≥ 2 ostre rzuty choroby w okresie ostatnich 2 lat;</li> <li>Stabilny stan kliniczny w ciągu ostatnich 30 dni, przy jednoczesnym braku terapii hormonem adrenokortykotropowym lub prednizonem</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Upierdnie leczenie azatiopryną / cyklofosfamidem</li> </ol>	
Oceniane punkty końcowe		
<p><b>I-rzędowy PK:</b> ARR, odsetek pacjentów bez rzutu choroby  <b>Pozostałe PK:</b> czas do pierwszego rzutu; czas trwania rzutu oraz jego ciężkość; zmiana wyniku w skali EDSS i NRS (<i>Scripps Neurologic Rating Scale</i>), zmiana powierzchni zmian patologicznych mierzonych MRI</p>		
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>		
Cecha populacji	IFNB-1b-SC (250 µg)	PLC
Liczba pacjentów	124	123
Odsetek mężczyzn [%]	38	35
Wiek w latach, średnia (SE)	35,2 (0,6)	36,0 (0,6)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SE)	3,0 (0,1)	2,8 (0,1)

IFNB MS	
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm <sup>3</sup> ], średnia (SD)	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ] (SD)	bd
Interwencja	
Schemat badania	IFNB-1b-SC (1,6 mln j.m.) vs IFNB-1b-SC (8,0 mln j.m.) vs PLC
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię I: IFNB-1b-SC w dawce 500µg (1,6 mln j.m.) EOD dzień</li> <li>• Ramię II: IFNB-1b-SC w dawce 250 µg (8 mln j.m.) EOD</li> <li>• PLC</li> </ul>
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 mies. OI
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A
Randomizacja	TAK (brak opisu metody)
Ukrycie kodu alokacji	bd
Kierunek badania	prospektywny
Zaślepienie	TAK (podwójne)
Utrata z badania (%)	Bd
Metodyka implementacji danych utraconych	Bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd
Metoda analizy wyników	ITT (przy czym do analiz niektórych punktów końcowych nie włączano wszystkich pacjentów)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada)
Sponsor badania	Bd

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

## B.4. IFNB-1a-IM vs PLC

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

## BRAVO

- |   |   |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18-55 lat;</li> <li>2. Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonalda z 2005);</li> <li>3. <math>\leq 5,5</math> pkt w skali EDSS;<br/><math>\geq 1</math> rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją, <math>\geq 1</math> rzuty MS w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją lub <math>\geq 1</math> rzut w okresie 12-24 miesięcy przed randomizacją i jedna nowa zmiana Gd+ w okresie 12 miesięcy przed randomizacją</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progresywne formy MS;</li> <li>2. Terapia kortykosteroidami w okresie 30 dni przed skringiem;</li> <li>3. Stosowanie terapii eksperymentalnej, terapii badanej, immunosupresji (z włączeniem mitoksantronu) w okresie 6 miesięcy przed skringiem;</li> <li>4. Stosowanie GA w okresie 2 miesięcy przed skringiem;</li> <li>5. Stosowanie kiedykolwiek wcześniej NAT, LAQ, 2 CdA lub jakiegokolwiek rodzaju INF-<math>\beta</math>.</li> </ol> |
|---|---|

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	IFNb-1a-IM	PLC
Liczba pacjentów	447	450
Odsetek mężczyzn [%]	31	29
Wiek w latach, mediana (P25, P75)	38,5 (30,3, 45,9)	37,5 (30,3, 45,4)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, mediana (P25, P75)	5,3 (2,4, 10,3)	4,7 (2,0, 9,7)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, mediana (P25, P75)	1,0 (1,0, 2,0)	1,0 (1,0, 2,0)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	9	6
Punktacja w skali EDSS, mediana (P25, P75)	2,5 (1,5, 3,5)	2,5 (1,5, 3,5)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	62	67
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm <sup>3</sup> ], mediana (P25, P75)	5,7 (1,9, 11,7)	4,7 (1,7, 10,3)
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ], średnia (SD)	1,586 (84)	1,586 (93)

## Interwencja

Schemat badania	LAQ 0,6 mg vs IFNb-1a-IM 30 $\mu$ g vs PLC przez 24 miesiące
Interwencje	Ramię I: LAQ 0,6 mg podawany doustnie QD Ramię II: IFNb-1a-IM 30 $\mu$ g podawany domięśniowo QW Ramię III: PLC podawane doustnie QD
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 mies. OI

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMI <sup>T</sup>	IIA
Randomizacja	Randomizacja komputerowa w schemacie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania
Ukrycie kodu alokacji	bd
Kierunek badania	prospektywny

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

P25 – percentyl 25; P75 – percentyl 75

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

MSCRG		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IFNB-1a-IM względem PLC w populacji pacjentów z RRMS.</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–55 lat</li> <li>2. MS zdiagnozowane co najmniej 1 rok wcześniej</li> <li>3. Wynik <i>baseline</i> 1,0-3,5 pkt w skali EDSS</li> <li>4. <math>\geq 2</math> udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat</li> <li>5. Brak rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 miesięcy</li> <li>6. RRMS uwzględniająca pacjentów z całkowitą remisją choroby (całkowity powrót do stanu niesprawności z przed rzutu choroby) i z częściową remisją choroby (niepełny powrót do stanu z przed rzutu choroby)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uprzednia terapia lekami immunosupresyjnymi lub IFNB, hormonem adrenokortykotropowym lub kortykosteroidami stosowana w ciągu ostatnich 2 miesięcy</li> <li>2. Ciąża lub karmienie piersią</li> <li>3. Brak chęci stosowania środków antykoncepcyjnych</li> <li>4. PPMS lub inna choroba wpływająca na pogorszenie czynności narządów</li> </ol>	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> Czas do wystąpienia trwałego pogłębienia niesprawności (wzrost o co najmniej 1 pkt w skali EDSS w stosunku do wartości <i>baseline</i> , utrzymujący się min. 6 miesięcy)		
<b>Pozostałe PK:</b> Liczba rzutów choroby, liczba i objętość zmian Gd+, objętość zmian w sekwencjach T2 zależnych, bezpieczeństwo		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>IFNB-1a-IM</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	158	143
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	25	28
<b>Wiek w latach, średnia (SE)</b>	36,7 (0,6)	36,9 (0,6)
<b>Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)</b>	Bd	bd

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

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

## B.5. IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM

EVIDENCE	
Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie otwartej próby zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii INFb-1a-IM względem IFNB-1a-SC u pacjentów z RRMS	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia



## EVIDENCE

- |  |  |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Potwierdzone zachorowanie na RRMS;</li> <li>2. Brak wcześniejszego leczenia IFNB</li> <li>3. 0-5,5 pkt w skali EDSS;</li> <li>4. <math>\geq 2</math> rzuty choroby P w okresie ostatnich 2 lat.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsza terapia INFB, CLAD, całkowite naświetlenie limfatyczne;</li> <li>2. Terapia GA lub cytokinami w okresie ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>3. Terapia immunoglobulinami IV w okresie ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>4. Terapia innymi lekami immunomodulującymi w okresie ostatnich 12 miesięcy.</li> </ol> |
|--|--|

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut w okresie 24 tygodni

**Pozostałe PK:** liczba rzutów przypadająca na pacjenta w okresie badania, stopień ciężkości rzutu, stosowanie steroidów w okresie rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	INFB-1a-SC	INFB-1a-IM
Liczba pacjentów	339	338
Odsetek mężczyzn [%]	25	25
Wiek w latach, średnia (zakres)	38,3 (18–55)	37,4 (18–55)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	bd	Bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd	Bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	Bd
Średnia punktacja w skali EDSS	2,3	2,3
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	Bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	1,9	2,5
Liczba zmian w sekwencji T2	1,2	1,1
Objętość zmian w sekwencji T2	bd	Bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ]	bd	Bd

## Interwencja

Schemat badania	INFB-1a SC vs INFB-1a 30 µg IM
Interwencje	INFB-1a SC w dawce 44 µg TIW INFB-1a IM w dawce 30 µg QW
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 tyg. OI / 24 FU

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1, przeprowadzona z użyciem programu komputerowego; stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy
Ukrycie kodu alokacji	Brak
Kierunek badania	Prospektywny
Zaslepienie	Pojedyncze (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki)

## Utrata z badania (%)

INFB-1a SC: 25/339 (7%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=16), wycofanie zgody (n=3), brak skuteczności leczenia (n=3), ciąża (n=2), zgon (spowodowany wypadkiem) (n=1)

INFB-1a IM: 21/338 (6%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=14), wycofanie zgody (n=4), utrata z okresu obserwacyjnego (n=1), brak skuteczności leczenia (n=1), utrata przed rozpoczęciem badania (n=1)

EVIDENCE	
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W przypadku pacjentów utraconych z badania przed okresem obserwacji, utracone dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego były imputowane na podstawie całkowitego współczynnika proporcji pacjentów bez rzutu w okresie 24 i 48 tygodni.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano podczas skringingu, w pierwszym dniu badania, co 4 tygodnie do zakończenia leczenia w 24 tygodniu oraz w 36 i 48 tygodniu. W przypadku wystąpienia rzutu lub jego objawów pacjenci zgłaszali się do ośrodka badawczego.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	Analiza skuteczności – ITT Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku – mITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Europa, Kanada, USA)
<b>Sponsor badania</b>	Serono International SA

### Etamidifar 2006

**Jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo IFNB-1-SCa oraz IFNB-1a-IM w populacji pacjentów z RRMS**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 15–50;</li> <li>2. Diagnoza RRMS;</li> <li>3. <math>\geq 2</math> udokumentowane rzuty w ciągu 2 lat;</li> <li>4. <math>\leq 5</math> pkt w skali EDSS;</li> <li>5. Stosowanie antykoncepcji przez kobiety w wieku reprodukcyjnym</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przebyte poważne alergie, reakcje anafilaktyczne na jakkolwiek interferon lub inne składniki leku;</li> <li>2. Klinicznie istotne choroby neurologiczne, psychiatryczne, kardiologiczne, endokrynologiczne, hematologiczne, wątroby, nerek lub inne choroby przewlekłe;</li> <li>3. Niekontrolowana epilepsja;</li> <li>4. Myśli samobójcze lub epizod ciężkiej depresji w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>5. Ciąża lub karmienie piersią</li> </ol>

### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** odpowiedź na leczenie, liczba ostrych rzutów choroby, definiowanych jako pojawienie się nowego objawu neurologicznego lub poważne pogorszenie wcześniej istniejącego objawu, który utrzymywał się co najmniej 24h powodując pogorszenie w EDSS o 1 pkt

**Pozostałe PK:** odsetek pacjentów bez nawrotów, zmiany w skali EDSS, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	IFNB-1a-IM 30 µg QW	SC IFNB-1a-SC 44 µg TIW	IFNB-1b-SC 250 µg EOD
<b>Liczba pacjentów</b>	30	30	30
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	27	32	41
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	28,1 (1,2)	27,4 (1,2)	29,9 (1,4)
<b>Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)</b>	2,9 (2,3)	3,0 (2,2)	3,7 (2,3)
<b>Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)</b>	2,0 (0,8)	2,4 (1,0)	2,2 (0,7)
<b>Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]</b>	bd	bd	bd
<b>Średnia punktacja w skali EDSS (SD)</b>	1,9 (1,1)	2,1 (1,0)	1,9 (0,7)
<b>Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]</b>	bd	bd	bd
<b>Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia</b>	bd	bd	bd

Etemadifar 2006			
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	bd	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	bd	bd	bd
Interwencja			
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym: IM IFNB-1a 30 µg vs SC IFNB-1a 44 µg vs SC IFNB-1a 250 µg przez 24 mies.		
Interwencje	IM IFNB-1a 30 µg: podanie domięśniowe w dawce 30 µg QW; SC IFNB-1a 44 µg: podanie podskórne w dawce 44 µg TIW; SC IFNB-1a 250 µg: podanie podskórne w dawce 250 µg EOD		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 mies. / FU: 24 mies.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	TAK, brak opisu metody		
Ukrycie kodu alokacji	TAK, brak opisu		
Kierunek badania	Prospektywny		
Zaślepienie	TAK, zaślepienie pojedyncze (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki)		
Utrata z badania (%)	0	0	0
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Equivalence</i>		
Metoda analizy wyników	ITT		
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Iran)		
Sponsor badania	bd		

## B.6. IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC

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

## INCOMIN

## Oceniane punkty końcowe

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

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

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

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

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	IFNB-1a-IM	IFNB-1b-SC
Liczba pacjentów	92	96
Odsetek mężczyzn [%]	38	31
Wiek w latach, średnia (SD)	34,9 (7,9)	38,8 (7,1)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	1,96 (0,7)	1,97 (0,7)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	48	58
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (zakres)	1 (0-3)	0 (0-3)
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm <sup>3</sup> ]	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ], średnia (SD)	2,57 (1,54)	2,55 (1,79)

## Interwencja

Schemat badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię I: IFNB-1a-IM w dawce 30 µg QW</li> <li>Ramię II: IFNB-1b-SC w dawce 250 µg EOD</li> </ul>
Interwencje	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 mies. OI

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem programu komputerowego, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy i płeć, randomizacja konsekwentna
Ukrycie kodu alokacji	TAK; przypisanie pacjentom kodów przez neurologów koordynujących. Kody te z kolei były losowo przypisane do terapii przez statystyków nie mających dostępu do charakterystyki klinicznej pacjentów.
Kierunek badania	prospektywny
Zaślepienie	NIE; badanie otwartej próby; zaślepieniu podlegał jedynie personel oceniający wyniki MRI

INCOMIN	
Utrata z badania (%)	<p>Ramię I: IFNB-1a-IM, 19/92 (21%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacji (n=4), AE (n=1), trwała aktywność choroby lub progresja (n=10), odmowa przyjmowania leczenia (n=2), ciąża (n=2)</p> <p>Ramię II: IFNB-1b-SC, 11/96 (11%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacyjnego (n=2), AE (n=5), trwała aktywność choroby lub progresja (n=3), ciąża (n=1)</p>
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące dane dla pacjentów utraconych z okresu obserwacji były uznawane jako wyn ki negatywne.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Włochy
Sponsor badania	Finansowane ze źródeł Uniwersytetu Medycznego w Turynie

## Stępień 2013

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
6. RRMS zdiagnozowane w oparciu o kryteria McDonaldalda 7. Wynik w skali EDSS ≤ 6,5	8. PPMS lub SPMS 9. Inna choroba przewlekła 10. Depresja 11. Choroba wątroby, nerek, tarczycy 12. Nieprawidłowe wyn ki morfologii krwi

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: bd  
Pozostałe PK: bd

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	IFNB-1a-IM	IFNB-1b-SC
Liczba pacjentów	20	18
Odsetek mężczyzn [%]	35	28
Wiek w latach, średnia (SD)	32,6 (5,8)	33,5 (34,0)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)	Bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,27 (0,97)	2,09 (0,97)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	Bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	Bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	Bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm <sup>3</sup> ], średnia (SD)	Bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ] (SD)	Bd	bd

Stępień 2013	
Interwencja	
Schemat badania	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię I: IFNB-1a-IM w dawce 30 µg QW</li> <li>Ramię II: IFNB-1b-SC w dawce 250 µg co drugi dzień</li> </ul>
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	36 mies. OI
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A
Randomizacja	TAK (brak opisu metody)
Ukrycie kodu alokacji	Bd
Kierunek badania	prospektywny
Zaślepienie	Bd
Utrata z badania (%)	IFNB-1a-IM: 5/20 (25%) IFNB-1b-SC: 5/18 (28%) Opis nieprawidłowy; brak wyszczególnienia przyczyn utraty
Metodyka implementacji danych utraconych	Bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd
Metoda analizy wyników	PP (analizowano wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli badanie)
Lokalizacja badania	bd (Polska)
Sponsor badania	Bd

Dotyczy pacjentów, którzy ukończyli badanie

## B.7. IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM vs GA

Calabrese 2012			
Jednośrodkowe, randomizowane badanie fazy 4, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa terapii DMT (IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM i GA) w porównaniu do braku leczenia u pacjentów z RRMS			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek 18-55 lat;		1. Przebyta kiedykolwiek wcześniej terapia lekami immunosupresyjnymi.	
2. RRMS stwierdzona w oparciu o wytyczne McDonald lub Polmana;			
3. ≤5,0 pkt w skali EDSS.			
Oceniane punkty końcowe			
<b>I-rzędowy PK:</b> rozwój zmian w korze mózgowej			
<b>Pozostałe PK:</b> liczba zmian w korze mózgowej, objętość hiperintensywnych zmian w sekwencjach T2 w obrębie substancji białej, udział substancji szarej oraz procentowa zmiana objętości substancji szarej w okresie 24 miesięcy, liczba zmian Gd+			
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>			
Cecha populacji	IFNB-1a-SC	IFNB -1a-IM	GA
Liczba pacjentów	46	47	48
Odsetek mężczyzn [%]	30,5	32,0	27,1

Calabrese 2012			
Wiek w latach, średnia (SD)	35,9 (9,1)	34,8 (9,6)	38,9 (10,2)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	bd	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy; średnia (SD)	1,2 (0,6)	1,2 (0,7)	1,3 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	0	0	0
Średnia punktacja w skali EDSS	1,9 (1,0)	1,9 (0,8)	2,1 (1,1)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2	bd	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ]	bd	bd	bd
Interwencja			
Schemat badania	RCT: IFNB -1a-SC vs IFNB -1a-IM vs GA przez 24 miesiące → gr. pacjentów leczonych DMT gr. pacjentów leczonych DMT vs referencyjna gr. pacjentów nieleczonych DMT		
Interwencje	Ramię I: IFNB -1a-SC w dawce 44 µg podawany podskórnie Q3W Ramię II: IFNB -1a-IM w dawce 30 µg podawany domięśniowo QW Ramię III: GA w dawce 20 µg podawany podskórnie QD		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 mies. OI		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona z użyciem programu komputerowego		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Kierunek badania	prospektywny		
Zaślepienie	Pojedyncze (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki)		
Utrata z badania (%)	Wszystkie ramiona: 24/165 (14,5%); utrata z okresu obserwacji		
Metodyka implementacji danych utraconych	Bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd		
Metoda analizy wyników	Bd		
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Włochy)		
Sponsor badania	Merck Serano S.A.		

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

## B.8. PEG-INFB-1a vs PLC

### ADVANCE<sup>a</sup>

Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pegylowanego interferonu beta-1a w porównaniu z PLC w populacji pacjentów z RRMS

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 18–65;</li> <li>• RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a 1–4 (Polman 2005);</li> <li>• 0–5 w skali EDSS;</li> <li>• ≥2 udokumentowane rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, przy czym wystąpienie ≥1 w ciągu 12 mies. przed randomizacją</li> <li>• Stosowanie antykoncepcji przez pacjentów w wieku reprodukcyjnym w okresie badania i 3 mies. po jego zakończeniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresywne formy MS;</li> <li>• Znana alergia na którykolwiek składnik preparatu PEG-INFB-1a;</li> <li>• Poważna alergia, reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwość na leki;</li> <li>• Terapia INFB zakończona później niż 6 mies. przed randomizacją lub terapia trwająca ≥4 tyg.;</li> <li>• Istotna klinicznie choroba sercowa, endokrynologiczna, hematologiczna, immunologiczna, metaboliczna, urologiczna, płucna, neurologiczna, dermatologiczna, psychiatryczna lub inna poważna choroba wykluczająca udział w badaniu klinicznym;</li> <li>• Przebyte nowotwory (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry);</li> <li>• Napady padaczkowe lub omdlenia w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>• Myśli samobójcze lub epizod ciężkiej depresji w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>• Nieprawidłowe EKG;</li> <li>• Zarażenie wirusem HIV lub aktywne zakażenie WZW typu B lub C;</li> <li>• Nieprawidłowe wyniki krwi przekraczające którekolwiek z wartości granicznych określonych poniżej:</li> <li>• Aminotransferaza alaninowa &gt;2 górnej granicy normy;</li> <li>• Aminotransferaza alaninowa/Aminotransferaza asparaginianowa &gt;2 górnej granicy normy;</li> <li>• Bilirubina &gt;1,5 górnej granicy normy;</li> <li>• Leukocyty &lt;3700/mm<sup>3</sup>;</li> <li>• Bezwzględna liczba neutrofilii = 1500/mm<sup>3</sup>;</li> <li>• Płytki krwi &lt;150,000/mm<sup>3</sup>;</li> <li>• Hb &lt; 10 g/dL u kobiet oraz &lt;11 g/dL u mężczyzn;</li> <li>• Kreatynina &gt;górnej granicy normy;</li> <li>• Czas protrombinowy lub czas kaolinowo-kefalinowy &gt;1,2 górnej granicy normy;</li> <li>• Rzut MS mający miejsce w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub brak stabilizacji po poprzednim rzucie;</li> <li>• Uprzednia terapia PEG-INFB-1a;</li> <li>• Nadwrażliwość na paracetamol, ibuprofen, naproksen lub aspirynę;</li> <li>• Kobiety w wieku reprodukcyjnym z pozytywnym wynikiem testu ciążowego podczas skriningu;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmienie piersią;</li> <li>• Nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>• Przeciwwskazania do badania MRI (wszczepiony rozrusznik serca lub inne metalowe urządzenia)</li> </ul>

### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** ARR w 48. tyg. (rzut choroby definiowany jako nowe lub nawracające objawy neurologiczne niezwiązane z gorączką lub infekcją, utrzymujące się przez co najmniej 24 godziny, którym towarzyszą nowe obiektywne wyniki neurologiczne potwierdzone przez niezależną neurologiczną komisję oceniającą i oddzielone od wystąpienia innych potwierdzonych nawrotów o co najmniej 30 dni)

**Pozostałe PK:** liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych po 1 roku, liczba nowych zmian T1 zależnych, atrofia mózgu, odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu po 1 roku, odsetek pacjentów z trwałą niepełnosprawnością po 1 roku, zmiany w EDSS i MSFC, zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-12, CDP12, CDP24, odsetek pacjentów bez nawrotów, HRQoL, NEDA, poprawa jakości życia, bezpieczeństwo

### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	PEG-INFB-1a 2W 125 µg	PLC
Liczba pacjentów	512	500
Odsetek mężczyzn [%]	29	28



ADVANCE <sup>a</sup>		
Wiek w latach, średnia (SD)	36,9 (9,8)	36,3 (9,7)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	6,9 (6,6)	6,3 (6,3)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,6 (0,7)	1,6 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	17
	Interferon beta-1a	<1
	Interferon beta-1b	2
	Octan glatirameru	5
	Inne	11
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,47 (1,3)	2,44 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	65	59
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	27,8 (28,1) <sup>b</sup>	28,1 (29,2) <sup>b</sup>
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	48,7 (36,8)	50,6 (35,7)
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	9,8 (11,6)	10,1 (11,9)
Znormalizowana objętość mózgu w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1;1 <sup>a</sup> PEG-INFB-1a vs PLC przez 48 tyg., następnie pacjenci z grupy PLC zostali przydzieleni do PEG-INFB-1a co 2. lub 4 tyg.	
Interwencje	PEG-INFB-1a: podanie podskórne za pomocą ampułko-strzykawkki w dawce 125 µg Q2W PLC: podanie podskórne za pomocą ampułko-strzykawkki w dawce 125 µg 2W	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 96 tyg. (PEG-INFB-1a vs PLC: 48 tyg., PEG-INFB-1a: 96 tyg.)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna w schemacie 1:1:1 <sup>a</sup> , przeprowadzona przy użyciu IVRS, stratyfikacja ze względu na lokalizację	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK (zaślepieniu podlegali pacjenci, badacz oraz osoby oceniające wyniki)	
Utrata z badania (%)	74/512 (14%), 24 – AE, 2 – utrata z okresu obserwacji; 35 – wycofanie zgody, 4 – decyzja badacza, 1 – zgon, 8 – inne	44/500 (9%), 5 – AE, 3 – utrata z okresu obserwacji; 30 – wycofanie zgody, 2 – zgon, 4 – inne
Metodyka implementacji danych utraconych	Imputacja brakujących danych stosowana była w odniesieniu do analizy wrażliwości za pomocą metody LOCF, ponadto zastosowano analizę zachowawczą za pomocą metody wielokrotnej imputacji	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Do analizy bezpieczeństwa włączano dane raportowane podczas OI wynoszącego 48 tyg. oraz min. do 24 tyg. po zakończonej terapii	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	

ADVANCE <sup>a</sup>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: ITT (lub mITT w przypadku oceny NEDA – z analizy wykluczano pacjentów, u których stwierdzono nawrót choroby oraz nowo powiększające się zmiany w sekwencji T2. Bezpieczeństwo: mITT (do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Belgia, Bułgaria, Chile, Chorwacja, Estonia, Francja, Grecja, Gruzja, Hiszpania, Holandia, Indie, Łotwa, Kanada, Kolumbia, Meksyk, Niemcy, Nowa Zelandia, Peru, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Ukraina, USA, Wielka Brytania)
<b>Sponsor badania</b>	Biogen

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

a) Badanie miało trzy ramiona (PEG-IFNB-1a 2W 125 mcg vs PEG-IFNB-1a 4W 125 mcg vs PLC), ze względu na zakres analizy uwzględniono dwa z nich (opisane w tabeli powyżej).

b) Liczba zmian hipointensywnych w sekwencji T1.

## B.9. IFNB-1a-IM vs GA

CombiRx	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie z grupą kontrolną fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-IM, GA oraz IFNB-1a-IM + GA u pacjentów z RRMS	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18-60 lat;</li> <li>2. 0–5,5 pkt w skali EDSS;</li> <li>3. RRMS stwierdzona w oparciu o wytyczne McDonalda lub Posera;</li> <li>4. <math>\geq 2</math> rzuty w okresie poprzednich 3 lat, przy czym 1 z rzutów może być wykazany jako zmiana w obrazie MRI spełniająca kryterium rozsiania w czasie zgodnie z wytycznymi McDonalda z 2011 r.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsza terapia IFNB lub GA;</li> <li>2. Ostre pogorszenie stanu zdrowia w okresie 30 dni przed skринingiem;</li> <li>3. Terapia steroidami (&gt;100 mg/dzień) w okresie 30 dni przed skринingiem, spowodowana ostrym pogorszeniem stanu zdrowia lub przewlekła terapia ogólnoustrojowa z zastosowaniem steroidów;</li> <li>4. Symptomy progresywnej formy stwardnienia rozsianego;</li> <li>5. Stosowanie którejs z interwencji w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem badań: IVIG, azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, mitoksantronu, cyklofosfamidu, mykofenolanu, transfuzja wymienna osocza;</li> <li>6. Stosowanie aminopirydyny w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>7. Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie NAT, CLAD, ALEM, DAC, RTX lub szczepienie limfocytami T, całkowite naświetlanie gruczołów limfatycznych;</li> <li>8. Przebyty atak serca lub poważna choroba serca, choroby wątroby, płuc, nerek, zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego lub inne poważne schorzenia</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe	

**I-rzędowy PK:** ARR

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

Charakterystyka populacji <sup>a</sup>		
Cecha populacji	IFNB-1a-IM	GA
<b>Liczba pacjentów</b>	250	259
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	30,8	28,6
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	37,6 (10,2)	39,0 (9,5)
<b>Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)</b>	bd	bd
<b>Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy średnia (SD)</b>	1,7 (0,9)	1,6 (0,7)

CombiRx		
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS średnia (SD)	2,0 (1,2)	1,9 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	58,4	59,1
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]	10,1 (10,7)	11,0 (11,6)
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ]	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	IFNB-1a-IM 30 µg + GA 20 mg vs IFNB-1a-IM 30 µg + PLC vs GA 20 mg + PLC przez 36 miesięcy	
Interwencje	Ramię I: IFNB-1a-IM 30 µg podawany domięśniowo QW + GA 20 mg podawany podskórnie QD Ramię II: IFNB-1a-IM 30 µg podawany domięśniowo QW + PLC Ramię III: GA 20 mg podawany podskórnie QD + PLC	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	36 mies. OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Randomizacja w schemacie 2:1:1, przy użyciu tabel 2x2 oraz bloków permutowanych	
Ukrycie kodu alokacji	Bd	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK (podwójnie)	
Utrata z badania (%)	<p>IFNB-1a-IM: 56/250 (22%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z powodów innych, niż medyczne (n=14), utrata z okresu obserwacji (n=13), skutki uboczne (n=13), utrata z innych powodów medycznych (n=11), AE/SAE (n=4), zgon (n=1)</p> <p>GA: 36/259 (14%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacji (n=9), utrata z powodów innych, niż medyczne (n=8), utrata z innych powodów medycznych (n=7), AE/SAE (n=6), skutki uboczne (n=5), zgon (n=1)</p>	
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące dane dla pierwszorzędnego punktu końcowego nie były imputowane	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Analiza ukierunkowana na wykazanie przewagi ( <i>superiority</i> ) jednej z dwóch monoterapii IFNB-1a-IM/GA względem terapii złożonej IFNB-1a-IM + GA	
Metoda analizy wyników	ITT – analiza pierwszorzędnego punktu końcowego; mITT – w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz byli poddani minimum jednej ocenie pod względem bezpieczeństwa/minimum jednemu badaniu MRI	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada)	
Sponsor badania	NIH, Biogen Idec, Teva Pharmaceuticals	

W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

**B.10. IFNB-1a-SC vs GA****REGARD**

**Wieloośrodkowe, randomizowane, otwartej próby badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-SC względem GA u pacjentów z RRMS**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2005);</li> <li>2. Wiek 18-60 lat;</li> <li>3. <math>\leq 5,5</math> pkt w skali EDSS;</li> <li>4. <math>\geq 1</math> rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>5. Stabilny stan kliniczny lub polepszony stan neurologiczny w okresie 4 tygodni przed randomizacją.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. Ciąża/karmienie piersią</li> <li>7. Progresywne formy MS;</li> <li>8. Przebyta którakolwiek terapia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Steroidami lub hormonem adrenokortykotropowym w okresie ostatnich 4 tygodni</li> <li>b. IFNB, GA, 2-CdA, całkowite naświetlanie węzłów limfatycznych, transfuzja osocza w okresie ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>c. Dożylnie stosowanie gamma globulin w okresie ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>d. Cytokinami lub antycytokinami w okresie ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>e. Lekami immunosupresyjnymi w okresie ostatnich 12 miesięcy.</li> </ol> </li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

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

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

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	IFNB-1a-SC	GA
Liczba pacjentów	386	378
Odsetek mężczyzn [%]	31	28
Wiek w latach, średnia (SD)	36,7 (9,8)	36,8 (9,5)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS <sup>a</sup> [lata] (SD)	5,93 (6,25)	6,55 (7,10)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,35 (1,28)	2,33 (1,31)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	61	59
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,47 (4,95) <sup>b</sup>	1,65 (4,70) <sup>c</sup>
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm <sup>3</sup> ], średnia (SD)	7,92 (1,1) <sup>d</sup>	7,56 (1,14) <sup>e</sup>
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ] (SD)	1482 (68,8) <sup>f</sup>	1480 (73,6) <sup>g</sup>

**Interwencja**

Schemat badania	IFNB-1a-SC vs GA
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię I: IFNB-1a-SC podawany podskórnie w dawce 44 µg TIW</li> <li>• Ramię II: GA podawany podskórnie w dawce 20 mg QD</li> </ul>
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	96 tyg. OI
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A

REGARD	
<b>Randomizacja</b>	TAK; randomizacja w schemacie 1:1, z użyciem systemu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Zaślepienie</b>	Częściowe; zaślepieni byli wyłącznie lekarze oceniający pacjentów pod kątem EDSS i oceny rzutów
<b>Utrata z badania (%)</b>	<p><u>Ramię I: IFNB-1a-SC</u>; 85/386 (22%), opis niejasny, przyczyny: AE (n=23), ciąża (n=8), naruszenie protokołu badania (n=2), progresja choroby (n=4), inne (n=28), brak rozpoczęcia terapii (n=3), utrata z okresu obserwacji (n=2), przerwanie leczenia i utrata z okresu obserwacji (n=15)</p> <p><u>Ramię I: GA</u>; 54/378 (14%), opis niejasny, przyczyny: AE (n=19), ciąża (n=5), naruszenie protokołu badania (n=2), progresja choroby (n=7), inne przyczyny (n=16), brak rozpoczęcia terapii (n=3), przerwanie leczenia i utrata z okresu obserwacji (n=2)</p>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Brak imputacji danych dotyczących pierwszorzędnego punktu końcowego. W przypadku pozostałych punktów końcowych dane były implementowane, jednak nie opisano metodyki.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów) PP (analizę zgodną z protokołem przeprowadzono dla wyników uzyskanych od pacjentów, którzy ukończyli 96 tyg. terapii oraz byli oceniani bez poważnych odstępstw od protokołu badania)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Argentyna, Austria, Brazylia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Kanada, Niemcy, Rosja, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy)
<b>Sponsor badania</b>	EMD Serono and Pfizer

- b) Określony jako lata o pojawieniu się pierwszego rzutu choroby
- c) Dotyczy 377 pacjentów
- d) Dotyczy 370 pacjentów
- e) Dotyczy 375 pacjentów
- f) Dotyczy 369 pacjentów
- g) Dotyczy 358 pacjentów
- h) Dotyczy 357 pacjentów

## B.11. IFNB-1b-SC vs GA

BEYOND	
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1b-SC i GA u pacjentów z RRMS.	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>

## BEYOND

1. Pacjenci wcześniej nieleczeni;
2. RRMS stwierdzona w oparciu o wytyczne McDonald'a i kryteria Międzynarodowego Panelu Diagnostycznego (IP);
3. Wiek 18-55 lat;
4.  $\geq 1$  rzut w okresie ostatniego roku;
5. 0–5,0 pkt w skali EDSS;
6. Negatywny test ciążyowy lub zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji wśród kobiet z możliwością zajścia w ciążę.
9. Symptomy wskazujące na inną jednostkę chorobową niż MS;
10. PPMS lub SPMS;
11. Choroby serca;
12. Wcześniejsze leczenie lub udział w badaniach dotyczących leków stosowanych w MS;
13. Ciężka depresja w wywiadzie;
14. Nadużywanie alkoholu lub narkotyków;
15. Wcześniejsze próby samobójcze;
16. Myśli samobójcze obecne w czasie włączenia do badania;
17. Zaawansowane lub o ostrym przebiegu choroby nerek lub wątroby;
18. Dysfunkcja szpiku kostnego;
19. Gammaglobulinopatia monoklonalna;
20. Niekontrolowana epilepsja;
21. Nietolerancja, przeciwwskazania lub alergia na podawaną w czasie badania terapię;
22. Brak możliwości wykonania badania MRI;
23. Brak możliwości przyjmowania badanej terapii.

## Oceniane punkty końcowe

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

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

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

BEYOND	
Interwencja	
<b>Schemat badania</b>	IFNB-1b-SC 500 µg vs IFNB-1b-SC 250 µg vs GA
<b>Interwencje</b>	IFNB-1b-SC w dawce 250 µg EOD IFNB-1b-SC w dawce 500 µg EOD GA podskórnie w dawce 20 mg QD
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	min. 24 mies. OI
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	II A
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja w schemacie 2:2:1, przeprowadzona centralnie z użyciem bloku randomizacyjnego za pomocą programu SAS, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy.
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Zaślepienie</b>	TAK, (podwójne) zaślepieniu podlegali pacjenci i lekarze, przy czym zaślepienie zastosowano wyłącznie w stosunku do dawek IFNB. Pacjenci oraz lekarze prowadzący byli świadomi przydzielenia do ramienia GA. Zespół oceniający wyniki podlegał maskowaniu odnośnie do wszystkich zrandomizowanych grup.
<b>Utrata z badania (%)</b>	IFNB-1b-SC 250 µg: 113/897 (12,6%), opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=9), zmiana terapii (n=10), wycofanie zgody (n=38), naruszenie protokołu badania (n=3), AE (n=13), utrata z okresu obserwacji (n=12), ciąża (n=1), inne powody (n=27) GA: : 74/448 (16,5%), opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=3), zmiana terapii (n=5), wycofanie zgody (n=18), naruszenie protokołu badania (n=2), AE (n=8), zgon (n=1), utrata z okresu obserwacji (n=12), ciąża (n=1), inne powody (n=24)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano podczas wizyt kontrolnych odbywających się co 3 miesiące. Nowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane telefonicznie 6 tygodni po każdej wizycie. Klasyfikacja SAE odbywała się zgodnie z wytycznymi ICH.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	Liczba pacjentów podlegająca analizie skuteczności nie została sprecyzowana. Część analiz przeprowadzono PP Brak informacji odnośnie do oceny ITT.
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Izrael, Kanada, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Polska, Rosja, Słowenia, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Szwecja, Ukraina, Węgry, Włochy)
<b>Sponsor badania</b>	Bayer HealthCare Pharmaceuticals

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

## B.12. GA vs PLC

Boiko 2018	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leku GA, jego analogu (BCD-063) oraz PLC w populacji pacjentów z RRMS.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

## Boiko 2018

1. Wiek 18–55 lat
  2. RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2005 r.,
  3. Zdiagnozowanie choroby minimum 1 rok przed skringiem
  4. Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt
  5.  $\geq 1$  rzut choroby oraz  $\geq 1$  zidentyfikowana zmiana Gd+ w ciągu ostatniego roku przed skringiem
  6. Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 4 tygodnie przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania.
  7. Stosowanie antykoncepcji przez pacjentów w wieku reprodukcyjnym
1. Diagnoza PPMS lub SPMS
  2. Diagnoza innych chorób, które mogłyby by wpłynąć na ocenę ciężkości objawów MS

## Oceniane punkty końcowe

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

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

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	GA (BCD-063)	GA (Copaxone)	PLC
Liczba pacjentów	61	61	28
Odsetek mężczyzn [%]	bd	bd	bd
Wiek w latach, średnia (SD)	bd	bd	bd
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD)	5,53	4,45	4,44
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,28	1,28	1,21
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	bd	bd
	Interferon	bd	bd
	Octan glatirameru	bd	bd
	Natalizumab	bd	bd
	Fingolimod	bd	bd
	Fumaran dimetylu	bd	bd
	Inne	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	bd	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	bd	bd	bd

## Interwencja

Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych BCD-063 vs GA vs PLC
Interwencje	BCD-063 / GA podawane raz dziennie, s.c., w dawce 20 mg (pełna strzykawka) przez 48 tygodni
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	48 tyg. OI

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
--------------------------------	-----



Boiko 2018	
Randomizacja	TAK, randomizacja w schemacie 2:2:1 (brak opisu metody)
Ukrycie kodu alokacji	bd
Kierunek badania	prospektywny
Zaślepienie	TAK (podwójnie)
Utrata z badania (%)	Wszystkie ramiona: 8/158 (5%), przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=3), naruszenie kryteriów włączenia/wykluczenia (n=5); naruszenie kryterium włączenia/wykluczenia (GA (Copaxone): n=2; PLC: n=3) Zaprzestanie leczenia (ogółem): BCD-063: 3/61 (5%), GA (Copaxone): 1/63 (2%) Zaprzestanie leczenia (związane ze stosowanymi lekami): BCD-063: 1/61 (1%), GA (Copaxone): 1/63 (2%)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>
Metoda analizy wyników	mITT – w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (badanego leku, referencyjnego leku jak i PLC)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Rosja)
Sponsor badania	Biocad

Bornstein 1987		
Jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GA w porównaniu z PLC w populacji pacjentów z RRMS		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
24. Wiek 20–35; 25. ≥2 udokumentowane rzuty w ciągu 2 lat; 26. ≤6 pkt w skali Kurtzkiego (dawna nazwa skali EDSS); 27. Stabilny stan psychospołeczny	1. Progresywne formy MS; 2. Ciąża	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> odsetek pacjentów bez zaostrzeń <b>Pozostałe PK:</b> częstość zaostrzeń, zmiana wyniku EDSS względem <i>baseline</i> , czas do potwierdzonej progresji niesprawności, bezpieczeństwo		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>GA</b>	<b>PLC</b>
Liczba pacjentów	25	23
Odsetek mężczyzn [%]	44	43
Wiek w latach, średnia (SD)	30,0 (bd)	31,1 (bd)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	4,9 (bd)	6,4 (bd)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	<b>Ogółem</b> bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,9 (bd)	3,1 (bd)

Bornstein 1987		
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym: GA vs PLC przez 24 mies.	
Interwencje	GA: podanie podskórne w dawce 20 mg QD PLC: podanie podskórne w dawce 20 mg QD	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, pacjentów rekrutowano w dopasowanych parach, a losowe przypisanie pierwszego pacjenta determinowało przydział drugiego. Nie jest jasne, w jaki sposób została wygenerowana losowa sekwencja.	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci oraz lekarze)	
Utrata z badania (%)	5/25 (20), 1 – zaostrzenie choroby, 4 – inne	2/23 (9), 2 – zaburzenia psychiczne
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	mITT (analizie podlegało 48 z 50 zrandomizowanych pacjentów, analizie nie podlegało 2 pacjentów z nieużytecznymi danymi)	
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Izrael)	
Sponsor badania	bd	
GALA		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję octanu glatirameru w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	

## GALA

- |  |   |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–55;</li> <li>2. RRMS zdiagnozowane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów McDonald'a;</li> <li>3. 0–5,5 w skali EDSS;</li> <li>4. Pacjenci w stanie wolnym od rzutów przez <math>\geq 30</math> dni, o stabilnym stanie neurologicznym;</li> <li>5. Spełnienie jednego z warunków:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <math>\geq 1</math> udokumentowany rzut choroby w ciągu 12 mies. przed skringiem;</li> <li>b. <math>\geq 2</math> udokumentowane rzuty w ciągu 24 mies. przed skringiem;</li> <li>c. 1 udokumentowany nawrót między 12. a 24 mies. przed skringiem z <math>\geq 1</math> udokumentowaną zmianą wzmacniającą w sekwencji T1-gD w MRI wykonane w ciągu 12 mies. przed skringiem;</li> </ol> </li> <li>6. Stosowanie antykoncepcji przez kobiety w wieku reprodukcyjnym w okresie badania</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progresywna forma MS;</li> <li>2. Stosowanie leków eksperymentalnych i/lub udział w badaniach klinicznych w ciągu 6 mies. przed skringiem;</li> <li>3. Stosowanie leków immunosupresyjnych (w tym mitoksydantronu i fingolimodu, leków cytotoksycznych lub leczenia kortykosteroidami <math>&gt; 30</math> dni) w ciągu 6 mies. przed skringiem;</li> <li>4. Stosowanie natalizumabu lub innych przeciwciał monoklonalnych w ciągu 2 lat przed skringiem;</li> <li>5. Stosowanie kladrybiny w ciągu 2 lat przed skringiem;</li> <li>6. Wcześniejsze leczenie immunomodulatorami (w tym IFNB-1a, IFNB-1b oraz immunoglobuliną IV w ciągu 2 mies. przed skringiem);</li> <li>7. Uprzednia terapia octanem glatirameru lub innym glatiramerem;</li> <li>8. Brak możliwości wykonania badania MRI;</li> </ol> |
|--|---|

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK: ARR

**Pozostałe PK:** całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych w 6. i 12. miesiącu, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych w 6. i 12. miesiącu, całkowita liczba zmian Gd+ w 6. i 12. miesiącu, liczba nowych lub powiększonych zmian T2 w 6., 12. i 36. miesiącu, liczba zmian Gd+ lub nowe zmiany w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu definiowana jako procentowa zmiana w objętości mózgu w okresie 12 miesięcy, bezpieczeństwo, czas od pierwszego potwierdzenia nawrotu, odsetek pacjentów bez nawrotów, łączna liczba ciężkich nawrotów (zdefiniowana jako przypadki wymagające hospitalizacji lub dożylnego podania steroidów)

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	GA	PLC
Liczba pacjentów	943	461
Odsetek mężczyzn [%]	32	32
Wiek w latach, średnia (SD)	37,4 (9,4)	38,1 (9,2)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	7,7 (6,7)	7,6 (6,4)
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku, średnia (SD)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 14	14
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,8 (1,2)	2,7 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,7 (4,7)	1,4 (3,7)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	38 (26,3)	36,7 (26,7)
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	19,7 (20,7)	17,4 (17,4)
Znormalizowana objętość mózgu w cm <sup>3</sup> , średnia (SD)	1533,9 (110,6)	1537,9 (110,8)

## Interwencja

Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 2:1: GA vs PLC przez 52 tygodnie
Interwencje	GA: podanie podskórne w dawce 40 mg/ml TIW przez 52 tygodnie.; PLC: podanie podskórne w dawce 40 mg/ml TIW przez 52 tygodnie
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 52 tygodnie.

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
--------------------------------	-----

GALA		
Randomizacja	TAK, metoda permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	
Ukrycie kodu alokacji	Brak opisu	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, lekarze oraz osoby oceniające wyniki)	
Utrata z badania (%)	84/943 (9%), opis prawidłowy, 29 – AE, 34 – wycofanie zgody, 7 – ciąża, 5 – utrata z okresu obserwacji, 4 – brak ponownej zgody po nawrocie choroby; 5 – inne	31/461 (7%), opis prawidłowy, 6 – AE, 17 – wycofanie zgody, 4 – ciąża, 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – brak ponownej zgody po nawrocie choroby; 2 – inne
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	ITT	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Estonia, Gruzja, Izrael, Litwa, Niemcy, Polska, Rumunia, Rosja, RPA, Ukraina, USA, Węgry, Włochy, Wielka Brytania)	
Sponsor badania	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	

### B.13. GA vs DMF vs PLC

CONFIRM			
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii DMF oraz GA względem PLC u pacjentów z RRMS			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonalda z 2005);</li> <li>2. Wiek 18-55 lat;</li> <li>3. ≤5 pkt w skali EDSS;</li> <li>4. ≥1 rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub ≥1 nowa zmiana Gd+ w obrazie MRI mózgu wykonanym w ciągu 6 tygodni przed randomizacją</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progresywne formy MS;</li> <li>2. Inne choroby istotne klinicznie;</li> <li>3. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>4. Przebyta terapia GA lub innymi przeciwwskazanymi lekami.</li> </ol>		
Oceniane punkty końcowe			
<p><b>I-rzędowy PK:</b> ARR.</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> liczba nowych lub powiększonych zmian T2, liczba nowych zmian T1, odsetek pacjentów, u których wystąpił rzut, czas do progresji niesprawności, określony jako uzyskanie co najmniej 1 punktu więcej w skali EDSS, porównanie korzyści i ryzyka dla terapii DMF i GA w porównaniu z PLC, liczba zmian Gd+.</p>			
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>			
Cecha populacji	DMF	GA	PLC
Liczba pacjentów	359	350	363
Odsetek mężczyzn [%]	32	29	31
Wiek w latach, średnia (SD)	37,8 (9,4)	36,7 (9,1)	36,9 (9,2)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)	4,9 (5,1) <sup>b</sup>	4,4 (4,7) <sup>b</sup>	4,8 (5,0) <sup>b</sup>

CONFIRM			
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,6)	1,4 (0,6)	1,4 (0,8)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	28	29	31
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]	bd	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]	bd	bd	bd
Interwencja			
Schemat badania	DMF BID vs DMF TID vs GA vs PLC		
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię I: DMF w dawce 240 mg podawany doustnie BID</li> <li>• Ramię II: DMF w dawce 240 mg podawany doustnie TID</li> <li>• Ramię III: GA w dawce 20 mg podawany podskórnie QD</li> <li>• Ramię IV: PLC podawane doustnie</li> </ul>		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	96 tyg. OI		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A		
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna w schemacie 1:1:1:1, z użyciem systemu IVRS, stratyfikacja ze względu na miejsce badania		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)		
Kierunek badania	prospektywny		
Zaślepienie	TAK, zaślepienie zastosowano wyłącznie w stosunku do grup otrzymujących DMF lub PLC. Zespół oceniający wyniki podlegali zaślepieniu odnośnie do wszystkich zrandomizowanych ramion.		
Utrata z badania (%)	<p><u>DMF: 78/362 (22%), opis niejasny; przyczyny: brak rozpoczęcia leczenia (n = 3), AE (n = 21), utrata z okresu obserwacji (n = 9), wycofanie zgody na udział w badaniu (n = 9), decyzja badacza (n = 2), niestosowanie się do zaleceń (n = 4); inne (n = 30)</u></p> <p><u>GA: 68/360 (19%), opis niejasny; przyczyny: brak rozpoczęcia leczenia (n=10); zgon (n=1); AE (n=10); utrata z okresu obserwacji (n=11); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=17); decyzja badacza (n=2); niestosowanie się do zaleceń (n=3); inne (n=14)</u></p> <p><u>PLC: 85/363 (23%), opis niejasny; przyczyny: zgon (n=1), AE (n=11); utrata z okresu obserwacji (n=11); wycofanie zgody pacjenta (n=14); decyzja badacza (n=6); niestosowanie się do zaleceń (n=8); inne (n=34)</u></p>		
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych opartych na badaniu MRI utracone dane były imputowane w oparciu o założenie, iż współczynnik wzrostu liczby nowych zmian w obrazach MRI będzie stały, obliczony na podstawie wyników uzyskanych we wcześniejszych pomiarach.		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA		

CONFIRM	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (do analizy włączano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku). Analiza oparta na wszystkich zaobserwowanych danych uzyskanych dla pacjentów przed zmianą na alternatywną terapię MS.
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Białoruś, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Estonia, Grecja, Hiszpania, Indie, Irlandia, Izrael, Francja, Kanada, Kostaryka, Łotwa, Macedonia, Meksyk, Mołdawia, Niemcy, Nowa Zelandia, Polska, Rumunia, Serbia, Słowacja, Stany Zjednoczone, Ukraina)
<b>Sponsor badania</b>	Biogen

- a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy  
b) Czas od diagnozy

### Copolymer 1 MS

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

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

### Oceniane punkty końcowe

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

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

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

Copolymer 1 MS		
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ]	Bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	GA vs PLC przez 24 miesiące	
Interwencje	Ramię I: GA w dawce 20 mg podawany podskórnym QD Ramię II: PLC podawane podskórnym QD	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 msc. OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Randomizacja przeprowadzona centralnie w schemacie 1:1 (brak opisu metody)	
Ukrycie kodu alokacji	Bd	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	TAK (podwójne)	
Utrata z badania (%)	GA: 19/125 (15%), opis niejasny; przyczyny: ciąża (n=3), zaprzestanie terapii z powodu progresji choroby (n=1), SAE (n=2), AE (n=3) PLC: 17/126 (13,5%), opis niejasny; przyczyny: niestosowanie się do zaleceń (n=2), AE (n=1)	
Metodyka implementacji danych utraconych	Imputacja brakujących danych stosowana była w odniesieniu do zmian EDSS za pomocą metody LOCF	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano co miesiąc. Pełna ocena neurologiczna odbywał się co 3 miesiące.	
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd	
Metoda analizy wyników	ITT	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	Teva Pharmaceutical Industries, Ltd, FDA Orphan Drug Program no. FD-R000559-01, National Multiple Sclerosis Society, Teva Pharmaceutical Industries, Ltd	

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

## B.14. DMF vs PLC

DEFINE	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DMF w porównaniu do PLC w leczeniu pacjentów z RRMS.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

## DEFINE

1. wiek 18-55 lat;
2. RRMS wg kryteriów McDonald'a;
3. wynik EDSS 0,0-5,0 pkt;
4.  $\geq 1$  udokumentowany rzuty MS w okresie ostatnich 12 mies. lub MRI wykazujące na  $\geq 1$  zmianę GD, wykonane w ciągu 6 tyg. przed randomizacją.
5. rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub stan pacjenta niestabilny po uprzednim rzucie w momencie randomizacji;
6. wcześniejsza terapia lekiem Fumaderm lub DMF, terapia za pomocą całkowitego limfoidalnego naświetlania, terapia CLB, immunizacja receptorami komórek T lub jakimkolwiek innym przeciwciałem monoklonalnym (z wyjątkiem NAT);
7. terapia MXN lub cyklofosfamid w ciągu roku przed randomizacją;
8. terapia cyklosporyną, azatiopryną, MTX, NAT, IVIG, plazmaferezą lub cytaferezą, mykofenolanem mofetylu w ciągu 6 mies. przed randomizacją;
9. terapia IFN $\alpha/\beta$  lub GA w ciągu 3 mies. przed randomizacją.

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy pk: Odsetek pacjentów z rzutami.

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

## Charakterystyka populacji

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

## Interwencja

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

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK (IVRS ze stratyfikacją)
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Kierunek badania	Prospektywne
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i lekarze: TAK</li> <li>• osoby oceniające wyn ki: TAK</li> </ul> PLC imitujące ocenianą interwencję
Utrata z badania (%)	DMF BID: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <1%, Przerwanie terapii: 31%, Przerwanie badania: 23%. PLC: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <1%, Przerwanie terapii: 35%, Przerwanie badania: 22%.

Opis utraty pacjentów z badania prawidłowy



DEFINE	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 13.1
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Biogen Idec

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

## B.15. TERI vs PLC

TEM SO			
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TERI podawanego w różnych dawkach względem PLC u pacjentów z RRMS</b>			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
10. Wiek 18-55 lat; 11. Diagnoza MS w oparciu o kryteria McDonald,; 12. MS o przebiegu rzutowym z/bez progresji choroby 13. Wynik w skali EDSS $\leq 5,5$ 14. $\geq 2$ rzuty choroby w okresie ostatnich 2 lat/1 rzut choroby w okresie ostatniego roku, przy jednoczesnym braku rzutu w okresie 60 dni przed randomizacją	1. Inne choroby układowe; 2. Ciąża lub planowanie zajścia w ciążę podczas trwania badania		
Oceniane punkty końcowe			
<b>I-rzędowy PK:</b> ARR <b>Pozostałe PK:</b> CDP12, całkowita objętość zmian, liczba zmian Gd+, objętość zmian w hipointensywnych obrazach T1-zależnych, złożony punkt końcowy – definiowany jako liczba zmian Gd+ lub nowe/powiększone zmiany w obrazach T2-zależnych, atrofia mózgu, ocena zmęczenia w skali FIS.			
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>			
Cecha populacji	TERI 14mg	PLC	
Liczba pacjentów	359	363	
Odsetek mężczyzn [%]	29	34	
Wiek w latach, średnia (SD)	37,8 (8,2)	38,4 (9,0)	
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)	8,7 (6,7)	8,6 (7,1)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,4 (0,7)	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT <sup>b</sup> [%]	Ogółem	25	28
	IFNB-1a	16	17
	IFNB-1b	5	8
	GA	12	10
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,67 (1,24)	2,68 (1,34)	
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	65	62	
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,81 (5,17)	1,66 (3,55)	

TEMSO		
Liczba zmian w sekwencji T2	Bd	Bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm <sup>3</sup> ], średnia (SD)	Bd	Bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ] (SD)	Bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	TERI 7mg vs TERI 14mg vs PLC	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię I: TERI podawany doustnie w dawce 7 mg QD</li> <li>• Ramię II: TERI podawany doustnie w dawce 14 mg QD</li> <li>• Ramię III: PLC</li> </ul>	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	108 tyg. OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A	
Randomizacja	TAK; w schemacie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wyjściowy wyniki w skali EDSS ( $\leq 3,5$ pkt lub $> 3,5$ pkt) i ośrodek badawczy; randomizacja blokowa	
Ukrycie kodu alokacji	Bd	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	TAK (podwójne)	
Utrata z badania (%)	<p><u>TERI 14mg</u>: 95/358 (27%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=38); brak skuteczności (n=17); progresja choroby (n=2); naruszenie protokołu badania (n=2); utrata z okresu obserwacji (n=2); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=26); inne (n=5)</p> <p><u>PLC</u>: 104/363 (29%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=29); brak skuteczności (n=24); progresja choroby (n=11); naruszenie protokołu badania (n=3); utrata z okresu obserwacji (n=4); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=33)</p>	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjmowali terapię co najmniej 1 dzień)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Czechy, Estonia, Polska, Rosja, Ukraina, Austria, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Norwegia, Portugalia, Szwecja, Szwajcaria, Turcja, UK, Kanada, Chile, USA)	
Sponsor badania	Sanofi-Aventis	

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

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

TOWER	
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TERI podawanego w różnych dawkach względem PLC u pacjentów z RRMS</b>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

## TOWER

1. Zdiagnozowana RRMS zgodnie z kryteriami McDonalda z 2005 z/bez progresji;
2.  $\leq 5,5$  pkt w skali EDSS;
3.  $\geq 1$  rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub  $\geq 2$  rzuty MS w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją.
1. Obecność innych istotnych chorób;
2. Ciąża lub planowana ciąża/ojcostwo w trakcie trwania badania;
3. Karmienie piersią;
4. Terapia cytokinami, IFNB, GA zakończona później niż 3 miesiące przed randomizacją;
5. Przebyta kiedykolwiek wcześniej terapia NAT lub innymi lekami immunosupresyjnymi;

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	TERI 14 mg	PLC
Liczba pacjentów	372	389
Odsetek mężczyzn [%]	31	30
Wiek w latach, średnia (SD)	38,2 (9,4)	38,1 (9,1)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)	8,18 (6,73) <sup>b</sup>	7,64 (6,70)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) <sup>c</sup>	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] <sup>d</sup>	Ogółem	34
	IFNB-1a	17
	IFNB-1b	9
	GA	10
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,71 (1,35)	2,69 (1,36)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ]	bd	bd

## Interwencja

Schemat badania	TERI 7mg vs TERI 14mg vs PLC
Interwencje	Ramię I: Teryflunomid w dawce 14 mg podawany doustnie QD Ramię II: Teryflunomid w dawce 7 mg podawany doustnie QD Ramię III: PLC podawane doustnie QD
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	48 tyg. OI

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem systemu IVRS, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy i liczbę punktów EDSS ( $\leq 3,5$ pkt lub $> 3,5$ pkt)

TOWER	
Ukrycie kodu alokacji	TAK; prawidłowe (IVRS)
Kierunek badania	prospektywny
Zaślepienie	TAK (podwójne)
Utrata z badania (%)	Ramię I: TERI 14 mg 128/372 (34%) opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=2), AE (n=58), brak skuteczności leczenia (n=20), niestosowanie się do zaleceń (n=4), utrata z okresu obserwacji (n=3), inne (n=41) Ramię III: PLC 126/389 (32%) opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=1), AE (n=26), brak skuteczności leczenia (n=37), niestosowanie się do zaleceń (n=15), utrata z okresu obserwacji (n=6), inne (n=41)
Metodyka implementacji danych utraconych	Bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Kanada, Chile, Chiny, Czechy, Estonia, Francja, Niemcy, Grecja, Meksyk, Holandia, Filipiny, Polska, Rumunia, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Tajlandia, Tunezja, Turcja, Ukraina, UK, USA)
Sponsor badania	Genzyme

- a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy  
b) Wynik odnosi się do 371 pacjentów  
c) Dane nie odnoszą się do 1 pacjenta w grupie TERI i PLC  
d) Dotyczy ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem badania

## B.16. TERI vs IFNB-1a-SC

TENERE		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TERI podawanego w różnych dawkach względem IFNB-1a-SC u pacjentów z RRMS.</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
3. Wiek $\geq$ 18 lat; 4. Diagnoza MS w oparciu o kryteria McDonald'a, 5. MS o przebiegu rzutowym z/bez progresji choroby 6. Wynik w skali EDSS $\leq$ 5,5 7. Brak rzutu choroby w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją	8. Uprzednia terapia IFNB-1a-SC, TERI, LAQ; 9. Uprzednia lub obecna terapia NAT, GLAD, MIT lub inne leki immunosupresyjne; 10. Terapia IFN, GA, immunoglobulinami stosowanymi dożylnie lub cytokinami w okresie ostatnich 3 miesięcy; 11. Inna choroba układuwa; 12. Ciąża i/lub karmienie piersią lub planowana ciąża.	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> Czas do niepowodzenia leczenia (definiowane jako wystąpienie pierwszego, potwierdzonego rzutu choroby lub trwałego przerwania terapii z jakiegokolwiek przyczyny)		
<b>Pozostałe PK:</b> ARR, zmiana wyniku w skali FIS, satysfakcja z leczenia mierzona w skali TSQM, bezpieczeństwo		
<b>Charakterystyka populacji<sup>a</sup></b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>TERI 14mg</b>	<b>IFNB-1a-SC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	111	104
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	29,7	31,7
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	36,8 (10,3)	37,0 (10,6)

TENERE		
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)	6,6 (7,6)	7,7 (7,6)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,4 (0,8)	1,2 (1,0)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT <sup>b</sup> [%]	Ogółem	11,7
	IFNB-1a	2,7
	IFNB-1b	4,5
	GA	6,3
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,3 (1,4)	2,0 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm <sup>3</sup> ], średnia (SD)	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm <sup>3</sup> ] (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	TERI 7mg vs TERI 14mg vs IFNB-1a-SC	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię I: TERI podawany doustnie w dawce 7 mg QD</li> <li>Ramię II: TERI podawany doustnie w dawce 14 mg QD</li> <li>Ramię III: IFNB-1a-SC w dawce 44 µg TIW (dostosowanie dawki: 8 µg przez pierwsze 2 tyg., następnie 22 µg przez 2 tyg., aż do osiągnięcia pełnej dawki; pacjenci nietolerujący dawki 44 µg otrzymywali dawkę zredukowaną – 22 µg)</li> </ul>	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	48 tyg. OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A	
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na lokalizację ośrodka badawczego i wyjściowy wyn k w skali EDSS (≤ 3,5 lub >3,5)	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	TAK (podwójne) zaślepienie dotyczyło różnych dawek TERI; pacjenci otrzymujący IFNB-1a-SC nie podlegali zaślepieniu odnośnie do rodzaju stosowanej interwencji; zaślepieniu, odnośnie do rodzaju otrzymywanej terapii i związanymi z nią AE, podlegali neurologrzy przeprowadzający badania kontrolne	
Utrata z badania (%)	<p><u>TERI 14mg:</u> 22/111 (19,8%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=12); brak skuteczności terapii (n=4); utrata z okresu obserwacji (n=1); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=4); inne (n=1)</p> <p><u>IFNB-1a-SC:</u> 30/101 (29,7%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=22); brak skuteczności terapii (n=2); nieprzestrzeganie zaleceń (n=1); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=4); inne (n=1)</p>	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy	

<b>TENERE</b>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT – analiza skuteczności (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów) mITT – analiza bezpieczeństwa (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani terapii)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Belgia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Polska, Hiszpania, Szwajcaria, Tunezja, UK)
<b>Sponsor badania</b>	Genzyme (Sanofi)

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

b) W okresie ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem badania

## Aneks C. Ocena wiarygodności badań RCT

**Tabela 11.**  
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących ocenianej interwencji

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

**Tabela 12.**  
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących komparatorów

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników			
<b>ADVANCE</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>



Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT/mITT; nierównomierna utrata z badania (Peg-IFNB-1a: 14%, PLC:9%) Imputacja brakujących danych stosowana była w odniesieniu do analizy wrażliwości za pomocą metody LOCF	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	W	N	W	N	W	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem programu SAS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania	Brak opisu metody	Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA	Obecne zaślepienie oceny wyników	Bd dotyczących metody analizy wyników, utrata z badania (IFNB: 12,6%; GA: 16,5%) opis niejasny, brak opisu implementacji danych utraconych	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
	Uzasadnienie	Pacjentów rekrutowano w dopasowanych parach, a losowe przypisanie pierwszego pacjenta determinowało przydział drugiego. Nie podano opisu metody randomizacji	Brak opisu metody	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Analiza mITT. Utrata z badania GA:20%; PLC:9%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>CONFIRM</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania	Prawidłowe, IVRS	Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza mITT; utrata z badania (DMF: 22%; GA: 19%) opis niejasny	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Etemadifar 2006</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Nie podano opisu metody randomizacji	Brak opisu metody	Brak zaślepienia pacjentów	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia pacjentów	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT. Brak pacjentów utraconych w badaniu	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>GALA</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja z zastosowaniem metody permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	Brak opisu metody	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; utrata GA: 9%; PLC: 7% Brak pacjentów	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>INCOMIN</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, z użyciem	Prawidłowe	Badanie otwartej próby	Obecne zaślepienie oceny	Badanie otwartej próby	Obecne zaślepienie oceny	Analiza ITT; nierównomierna utrata z badania	Wszystkie założone punkty końcowe są	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	programu komputerowego; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy i płeć			wyników		wyników	(IFNB-1a-IM: 21%; IFNB-1b-SC: 11%) opis prawidłowy	raportowane		
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>REGARD</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania	Brak opisu metody	Badanie otwartej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie otwartej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT, PP; nierównomierna utrata z badania (IFNB: 22%; GA: 14%) opis niejasny	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>IFNB MS</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja; brak opisu metody	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Analiza ITT (do analizy niektórych punktów końcowych nie włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów); brak danych o utracie z badania	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Stępień 2013</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja; brak opisu metody	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Analiza PP (analizowano wyłącznie pacjenta, który ukończył badanie)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>TEM SO</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej	Brak danych	Analiza mITT; utrata z badania (TERI: 27%; PLC:	Wszystkie założone punkty końcowe są	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	względem na miejsce badania		próby		próby		29%); opis prawidłowy	raportowane		
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>TOWER</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania i wyjściowy wynik w skali EDSS	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza mITT; utrata z badania (TERI: 34%; PLC: 32%); opis niejasny	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>W</b>	<b>NJ</b>	<b>W</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>TENERE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja (brak opisu metody) ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania i wyjściowy wynik w skali EDSS	Brak danych	Brak zaślepienia w grupie pacjentów otrzymujących IFNB.	Brak danych	Brak zaślepienia w grupie pacjentów otrzymujących IFNB.	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT, mITT; nierównomierna utrata z badania (TERI: 19,8%; IFNB: 29,7%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	
<b>BRAVO</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy	Brak danych	Brak zaślepienia w ramieniu IFNB	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia w ramieniu IFNB	Obecne zaślepienie oceny wyników	ITT/mITT, Utrata opisana prawidłowo (IFNB 15% vs PLC 20%), brak opisu metody implementacji utraconych danych	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>EVIDENCE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna,	Brak	Brak	Obecne zaślepienie	Brak	Obecne zaślepienie	Analiza ITT; utrata z badania (IFNB-	Wszystkie założone punkty	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	komputerowa; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy			oceny wyników		oceny wyników	1a-SC: 7%; IFNB-1a-IM: 6%) opis prawidłowy	końcowe są raportowane		
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>MSCRG</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja za pomocą metody rzutu monetą	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników uzyskanych w skali EDSS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; utrata z badania; brak opisu	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>Copolymer 1 MS</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna; brak opisu metody	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Analiza ITT; utrata z badania; opis niejasny	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>CombiRX</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja przy użyciu tabel 2x2 przy użyciu skomputeryzowanego systemu	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT/mITT; nierównomierna utrata z badania (GA: 14%, IFNB: 22%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>
<b>Calabrese 2012</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja za pomocą programu komputerowego	Brak danych	Brak zaślepienia	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak danych nt. analizy wyników; utrata podana łącznie dla wszystkich ramion	Nie wszystkie punkty końcowe były predefiniowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>PRISMS</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna z użyciem	Brak opisu	Badanie podwójnie zaślepionej	Obecne zaślepienie oceny	Badanie podwójnie zaślepionej	Obecne zaślepienie oceny	Analiza ITT; utrata z badania (IFNB: 10,3%; PLC: 9,1%)	Wszystkie założone punkty końcowe są	Nie stwierdzono

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

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

## Aneks D. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

### D.1.1. Jednostkowe wyniki badań włączonych do analizy klinicznej

#### D.1.1.1 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 13.  
Roczna częstość rzutów (ARR)

Badanie	OI (mies.)	Ramię	ARR	
			n	Estymator [95% CI]
EVIDENCE	12	IFNB-1a-IM	338	0,64
		IFNB-1a-SC	339	0,54
MSCRG	24	IFNB-1a-IM	158	0,67
		PLC	143	0,82
BRAVO	24	IFNB-1a-IM	447	0,26
		PLC	450	0,34
CombiRX	36	IFNB-1a-IM	250	0,16
		GA	259	0,11
Calabrese 2012	24	IFNB-1a-SC	46	0,4
		IFNB-1a-IM	47	0,5
		GA	48	0,5
BEYOND	24	IFNB-1b-SC	897	0,36
		GA	448	0,34
IFNB-MS	60	IFNB-1b-SC	124	1,12
		PLC	123	0,78
INCOMIN	24	IFNB-1a-IM	92	0,7
		IFNB-1b-SC	96	0,5
REGARD	24	IFNB1a-SC	386	0,30
		GA	378	0,29
Stepien 2013	36	IFNB-1a-IM	20	0,35
		IFNB-1b-SC	18	0,43
TEMSO	24	TERI	358	0,37 (0,31–0,44)
		PLC	363	0,54 (0,47–0,62)
TENERE	24	IFNB-1a-SC	104	0,22 (0,11–0,42)
		TERI	111	0,26 (0,15–0,44)
TOWER	38	TERI	370	0,32 (0,27–0,38)
		PLC	388	0,50 (0,43–0,58)

Badanie	OI (mies.)	Ramię	ARR	
			n	Estymator [95% CI]
Copolymer 1 MS	24	GA	125	0,59
		PLC	126	0,84
Boiko 2018	12	GA	61	0,18
		PLC	28	0,25
CONFIRM	24	GA	350	0,29
		DMF	359	0,22
		PLC	363	0,4
DEFINE	24	DMF	410	0,17
		PLC	408	0,36
GALA	12	GA 40	943	0,331
		PLC	461	0,505
ADVANCE	12	PEG IFNB-1a	512	0,256
		PLC	500	0,397

Oraz dwa badania dla OKR – OPERA I, OPERA II, których wyniki są w dokumencie głównym AKL.

**Tabela 14.**  
**Progresja niesprawności CDP12**

Badanie	OI (mies.)	Ramię	n/N (%)	HR [CI 95%]
EVIDENCE	12	IFNB-1a-IM	49/338 (14,5)	0,87 [0,58; 1,31]
		IFNB-1a-SC	43/339 (12,7)	
BRAVO	24	IFNB-1a-IM	47/447 (10,5)	0,74 [0,51; 1,09]
		PLC	60/450 (13,3)	
PRISMS	24	IFNB-1a-SC	bd	0,62 [0,43; 0,91] <sup>a</sup>
		PLC		
ADVANCE	12	PEG IFNB-1a	31/512 (6)	0,62 [0,4; 0,97]
		PLC	50/500 (10)	
BEYOND	24	IFNB-1b-SC	21/888 (2,4)	0,95 [bd, bd]
		GA	20/445 (4,5)	
Bornstein 1987	24	GA	5/25 (20)	0,34 [bd; bd]
		PLC	11/23 (47,8)	
DEFINE	24	DMF	16/410 (3,9)	0,62 [0,44; 0,87]
		PLC	27/408 (6,6)	
Copolymer 1 MS	24	GA	27/125 (21,8)	0,86 [bd; bd]
		PLC	31/126 (24,6)	
TEMPO	24	TERI	72/358 (20,2)	0,70 [0,51; 0,97]
		PLC	99/363 (27,3)	



Badanie	OI (mies.)	Ramię	n/N (%)	HR [CI 95%]
CONFIRM	24	GA		GA vs PLC: 0,93 [0,63; 1,37]
		PLC		x
		DMF		DMF vs PLC: 0,79 [0,52; 1,19]
TOWER	38	TERI	bd	0,69 [0,47; 1]
		PLC		
IFNB MS	60	IFNB-1b-SC	43/122 (35,2)	0,71 [bd; bd]
		PLC	56/122 (45,9)	

a) Dana pochodzi z ChPL Zinbryta [74]

Oraz dwa badania dla OKR – OPERA I, OPERA II, których wyniki są w dokumencie głównym AKL.

**Tabela 15.**  
**Progresja niesprawności CDP24**

Badanie	OI (mies.)	Ramię	n/N (%)	HR [CI 95%]
EVIDENCE	12	IFNB-1a-IM	28/338 (8,3)	0,70 [0,39; 1,25]
		IFNB-1a-SC	20/338 (5,9)	
MSCRG	24	IFNB-1a-IM	35/158 (21,9)	0,58 [bd; bd]
		PLC	50/143 (21,9)	
BRAVO	24	IFNB-1a-IM	35/447 (8)	0,73 [0,47; 1,14]
		PLC	46/450 (10)	
CombiRX	36	IFNB-1a-IM	52/241 (21,6)	1,17 [bd; bd]
		GA	61/246 (24,8)	
CONFIRM	24	GA	38/350 (10,8)	GA vs PLC: 0,87 [0,55; 1,38]
		PLC	45/363 (12,5)	x
		DMF	28/359 (7,8)	DMF vs PLC: 0,62 [0,37; 1,03]
DEFINE	24	DMF	bd	0,77 [0,52; 1,14]
		PLC		
REGARD	24	IFNB-1a-SC	45/356 (11,7)	0,31 [bd; bd]
		GA	33/378 (8,7)	
ADVANCE	12	PEG-IFNB-1a	bd	0,46 [0,26; 0,81]
		PLC		
TEMPO	24	TERI	bd	0,75 [0,51; 1,11]
		PLC		
INCOMIN	24	IFNB-1a-IM	bd	0,45 [0,25; 0,8]
		IFNB-1b-SC		
TOWER	38	TERI	bd	0,84 [0,53; 1,33]
		PLC		

Oraz dwa badania dla OKR – OPERA I, OPERA II, których wyniki są w dokumencie głównym AKL.

**Tabela 16.**  
**Odsetki pacjentów wolnych od rzutu choroby**

Badanie	Ramię	n/N (%)	OR [95%CI]
Copolymer 1 MS	GA	42/125 (33,6)	1,37 [0,80; 2,35]
	PLC	34/126 (27)	
CONFIRM	GA	238/350 (68)	GA vs PLC: 1,48 [1,09; 2,01]
	PLC	214/363 (58,9)	DMF vs PLC: 1,71 [1,25; 2,33]
	DMF	255/359 (71)	DMF vs GA: 1,15 [0,84; 1,59]
CombiRx	IFNB-1a-IM	185/250 (74)	0,73 [0,48; 1,11]
	GA	206/259 (79,5)	
MSCRG	IFNB-1a-IM	32/85 (37,6)	1,68 [0,88; 3,21]
	PLC	23/87 (26,4)	
DEFINE	DMF	299/410 (72,9)	2,30 [1,72; 3,08]
	PLC	220/408 (53,9)	
Etemadifar 2006	IFNB-1a-SC	17/30 (56,7)	IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM: 5,23 [1,66; 16,51]
	IFNB-1a-IM	6/30 (20)	IFNB-1b-SC vs IFNB-1a-SC: 0,58 [0,21; 1,62]
	IFNB-1b-SC	13/30 (43,3)	IFNB-1b-SC vs IFNB-1a-IM: 3,06 [0,97; 9,66]
EVIDENCE	IFNB-1a-SC	191/339 (56)	1,39 [1,02; 1,88]
	IFNB-1a-IM	163/338 (48)	
BEYOND	IFNB-1b-SC	515/888 (58)	0,96 [0,76; 1,20]
	GA	263/445 (59)	
Bornstein 1987	GA	14/25 (56)	3,61 [1,06; 12,22]
	PLC	6/23 (26)	
BRAVO	IFNB-1a-IM	308/447 (68,9)	1,40 [1,06; 1,84]
	PLC	276/450 (61,3)	
GALA	GA	726/943 (77)	1,76 [1,38; 2,25]
	PLC	302/461 (65,5)	
TEMPO	TERI	202/358 (56,5)	1,54 [1,15; 2,06]
	PLC	166/363 (45,6)	
TENERE	IFNB-1a-SC	88/104 (84,6)	1,68 [0,84; 3,36]
	TERI	85/111 (76,6)	
TOWER	TERI	191/370 (51,5)	1,77 [1,32; 2,36]
	PLC	146/388 (37,7)	
IFNB-MS	IFNB-1b-SC	27/124 (21,8)	1,74 [0,89; 3,38]
	PLC	17/123 (13,8)	
REGARD	IFNB-1a-SC	239/386 (61,9)	1,00 [0,75; 1,34]
	GA	234/378 (61,9)	

Badanie	Ramię	n/N (%)	OR [95%CI]
INCOMIN	IFNB1a-IM	33/92 (35,9)	0,54 [0,30; 0,96]
	IFNB-1b-SC	49/96 (51)	
ADVANCE	PEG-IFNB-1a	416/512 (81,3)	1,77 [1,32; 2,38]
	PLC	355/500 (70,9)	
PRISMS	IFNB-1a-SC	59/184 (32)	2,47 [1,50; 4,07]
	PLC	30/187 (16)	

Oraz dwa badania dla OKR – OPERA I, OPERA II, których wyniki są w dokumencie głównym AKL.

**Tabela 17.**  
**Odsetki pacjentów zaprzestających leczenia**

Badanie	Ramię	n/N (%)	OR [95%CI]
Copolymer 1 MS	GA	19/125 (15,2)	1,15 [0,57; 2,33]
	PLC	17/126 (13,5)	
MSCRG	IFNB-1a-IM	14/158 (8,9)	1,45 [0,61; 3,45]
	PLC	9/143 (6,3)	
EVIDENCE	IFNB-1a-SC	25/339 (7,4)	1,20 [0,66; 2,19]
	IFNB-1a-IM	21/338 (6,2)	
BEYOND	IFNB-1b-SC	104/888 (11,7)	0,70 [0,50; 0,97]
	GA	71/445 (16,0)	
TEMPO	TERI	95/358 (26,5)	0,90 [0,65; 1,25]
	PLC	104/363 (28,7)	
TENERE	IFNB-1a-SC	30/104 (28,8)	1,64 [0,87; 3,08]
	TERI	22/111 (19,8)	
TOWER	TERI	126/370 (34,1)	1,09 [0,80; 1,47]
	PLC	125/388 (32,2)	
CONFIRM	GA	86/350 (26,4)	GA vs PLC: <b>0,59 [0,43; 0,82]</b>
	PLC	129/363 (35,5)	DMF vs PLC: 0,76 [0,56; 1,04]
	DMF	106/359 (29,5)	DMF vs GA: 1,29 [0,92; 1,79]
IFNB-MS	IFNB-1b-SC	24/124 (19,4)	1,04 [0,55; 1,97]
	PLC	23/123 (18,7)	
REGARD	IFNB-1a-SC	80/386 (20,7)	<b>1,68 [1,14; 2,46]</b>
	GA	51/378 (13,5)	
INCOMIN	IFNB1a-IM	15/92 (16,3)	1,88 [0,78; 4,55]
	IFNB-1b-SC	9/96 (9,4)	
Boiko 2018	GA	4/124 (3,2)	2,35 [0,12; 44,86]
	PLC	0/31 (0)	
ADVANCE	PEG-IFNB-1a	74/512 (14)	<b>1,75 [1,18; 2,60]</b>

Badanie	Ramię	n/N (%)	OR [95%CI]
	PLC	44/500 (9)	
<b>DEFINE</b>	DMF	126/410 (31)	0,82 [0,61; 1,10]
	PLC	143/408 (35)	
<b>PRISMS</b>	IFNB-1a-SC	19/184 (10)	1,15 [0,58; 2,29]
	PLC	17/187 (9)	

Oraz dwa badania dla OKR – OPERA I, OPERA II, których wyniki są w dokumencie głównym AKL.

**Tabela 18.**  
**Odsetki pacjentów zaprzestających terapii z powodu AE**

Badanie	Ramię	n/N (%)	OR [95% CI]
<b>Copolymer 1 MS</b>	GA	5/125 (4)	5,21 [0,60; 45,23]
	PLC	1/126 (<1)	
<b>MSCRG</b>	IFNB-1a-IM	7/158 (4,4)	3,27 [0,67; 16,00]
	PLC	2/143 (1,4)	
<b>EVIDENCE</b>	IFNB-1a-SC	16/339 (4,7)	1,15 [0,55; 2,39]
	IFNB-1a-IM	14/338 (4,1)	
<b>BEYOND</b>	IFNB-1b-SC	13/888 (1,5)	0,81 [0,33; 1,97]
	GA	8/445 (1,8)	
<b>Bornstein 1987</b>	GA	0/25 (0)	0,17 [0,01; 3,71]
	PLC	2/23 (8,7)	
<b>BRAVO</b>	IFNB-1a-IM	26/447 (5,8)	1,40 [0,76; 2,57]
	PLC	19/450 (4,2)	
<b>Etemadifar 2006</b>	IFNB-1a-SC	0/30	ND
	IFNB-1a-IM	0/30	ND
	IFNB-1b-SC	0/30	ND
<b>GALA</b>	GA	29/943 (3)	2,41 [0,99; 5,84]
	PLC	6/461 (1,3)	
<b>CombiRx</b>	IFNB-1a-IM	4/250 (1,6)	0,69 [0,19; 2,46]
	GA	6/259 (2,3)	
<b>TEMSO</b>	TERI	38/358 (10,6)	1,37 [0,82; 2,27]
	PLC	29/363 (8)	
<b>TENERE</b>	IFNB-1a-SC	22/104 (21,2)	2,21 [1,03; 4,74]
	TERI	12/111 (10,8)	
<b>TOWER</b>	TERI	58/370 (15,7)	2,59 [1,59; 4,21]
	PLC	26/388 (6,7)	
<b>CONFIRM</b>	GA	35/350 (10)	GA vs PLC: 0,95 [0,59; 1,54]
	PLC	38/363 (10,4)	DMF vs PLC: 1,19 [0,75; 1,89]
	DMF	44/359 (12,3)	DMF vs GA: 1,26 [0,79; 2,01]

Badanie	Ramię	n/N (%)	OR [95% CI]
IFNB-MS	IFNB-1b-SC	10/124 (8)	5,31 [1,14; 24,74]
	PLC	2/123 (1,6)	
INCOMIN	IFNB1a-IM	1/92 (1)	0,20 [0,02; 1,75]
	IFNB-1b-SC	5/96 (5,2)	
REGARD	IFNB-1a-SC	23/386 (6)	1,20 [0,64; 2,24]
	GA	19/378 (5)	
ADVANCE	PEG-IFNB-1a	25/512 (4,9)	3,62 [1,55; 8,44]
	PLC	7/500 (1,4%)	
DEFINE	DMF	65/410 (15,9)	1,21 [0,82; 1,78]
	PLC	55/408 (13,5)	
PRISMS	IFNB-1a-SC	9/184 (4,9)	4,76 [1,01; 22,32]
	PLC	2/187 (1)	

Oraz dwa badania dla OKR – OPERA I, OPERA II, których wyniki są w dokumencie głównym AKL.

**Tabela 19.**  
**Odsetki pacjentów z SAE**

Badanie	Ramię	n/N (%)	OR [95% CI]
EVIDENCE	IFNB-1a-SC	21/339 (6,2%)	1,17 [0,61; 2,25]
	IFNB-1a-IM	18/338 (5,3)	
BEYOND	IFNB-1b-SC	100/888 (11,3)	0,86 [0,61; 1,22]
	GA	57/445 (12,8)	
BRAVO	IFNB-1a-IM	25/442 (5,7)	0,69 [0,41; 1,17]
	PLC	36/449 (8)	
TEMPO	TERI	57/358 (15,9)	1,19 [0,78; 1,80]
	PLC	46/360 (12,8)	
TENERE	IFNB-1a-SC	7/101 (6,9)	1,29 [0,42; 3,98]
	TERI	6/110 (5,5)	
TOWER	TERI	44/371 (11,9)	0,97 [0,62; 1,50]
	PLC	47/385 (12,2)	
CombiRx	IFNB-1a-IM	38/250 (15,2)	1,37 [0,82; 2,29]
	GA	30/259 (11,6)	
GALA	GA	42/943 (4,5)	0,98 [0,57; 1,67]
	PLC	21/461 (4,6)	
CONFIRM	GA	60/351 (17)	GA vs PLC: 0,74 [0,51; 1,08]
	PLC	79/363 (21,8)	DMF vs PLC: 0,74 [0,51; 1,07]
	DMF	61/359 (17)	DMF vs GA: 0,99 [0,67; 1,47]
REGARD	IFNB-1a-SC	29/381 (7,6)	1,06 [0,62; 1,83]

Badanie	Ramię	n/N (%)	OR [95% CI]
	GA	27/375 (7,2)	
<b>Boiko 2018</b>	GA	8/124 (6,5)	2,07 [0,25; 17,19]
	PLC	1/31 (3,2)	
<b>ADVANCE</b>	PEG-IFNB-1a	55/512 (10,7)	0,67 [0,46; 0,97]
	PLC	76/500 (15,2)	
<b>DEFINE</b>	DMF	74/410 (18)	0,82 [0,58; 1,17]
	PLC	86/408 (21,1)	

Oraz dwa badania dla OKR – OPERA I, OPERA II, których wyniki są w dokumencie głównym AKL.

### D.1.1.2 Analiza bezpieczeństwa OKR

Tabela 20.  
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa OKR

Badanie	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]
<b>Infekcja ogółem</b>				
<b>OPERA I</b>	232/408 (56,9)	222/409 (54,3)	1,11 [0,84; 1,46]	RD = 0,03 [-0,04; 0,09]
<b>OPERA II</b>	251/417 (60,2)	219/417 (52,5)	1,37 [1,04; 1,80]	RD = 0,08 [0,01; 0,14]
<b>Metaanaliza</b>	483/825 (58,5)	441/826 (53,4)	1,23 [1,01; 1,50]	<b>NNH = 19 [10; 259]</b>
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>				
<b>OPERA I</b>	59/408 (14,5)	35/409 (8,6)	1,81 [1,16; 2,81]	<b>NNH = 16 [9; 64]</b>
<b>OPERA II</b>	66/417 (15,8)	52/417 (12,5)	1,32 [0,89; 1,95]	RD = 0,03 [-0,01; 0,08]
<b>Metaanaliza</b>	125/825 (15,2)	87/826 (10,5) <sup>a</sup>	1,52 [1,13; 2,03]	<b>NNH = 21 [12; 71]</b>
<b>Infekcje dróg moczowych</b>				
<b>OPERA I</b>	52/408 (12,7)	57/409 (13,9)	0,90 [0,60; 1,35]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]
<b>OPERA II</b>	44/417 (10,6)	43/417 (10,3)	1,03 [0,66; 1,60]	RD = 0,002 [-0,04; 0,04]
<b>Metaanaliza</b>	96/825 (11,6)	100/826 (12,1)	0,96 [0,71; 1,29]	<b>RD = -0,005 [-0,04; 0,03]</b>
<b>Odsetek pacjentów z min. 1 reakcją związaną z infuzją</b>				
<b>OPERA I</b>	126/408 (30,9)	30/409 (7,3)	5,64 [3,68; 8,65]	<b>NNH = 4 [3; 5]</b>
<b>OPERA II</b>	157/417 (37,6)	50/417 (12)	4,43 [3,11; 6,33]	<b>NNH = 3 [3; 4]</b>
<b>Metaanaliza</b>	283/825 (34,3)	80/826 (9,7) <sup>f</sup>	4,87 [3,71; 6,39]	<b>NNH= 4 [3; 4]</b>
<b>Odsetek pacjentów z reakcją związaną z infuzją stopnia 3.</b>				
<b>OPERA I</b>	14/408 (0,2)	0/409 (0)	30,10 [1,79; 506,33]	NNH=29 [19; 62]
<b>OPERA II</b>	6/417 (0)	1/417 (0)	6,07 [0,73; 50,67]	RD = 0,01 [-0,00; 0,02]
<b>Metaanaliza</b>	20/825 (2,4)	1/826 (<1) <sup>g</sup>	20,50 [2,74; 153,08]	<b>NNH=43 [29; 81]</b>
<b>Odsetek pacjentów z reakcją związaną z infuzją stopnia 4.</b>				
<b>OPERA I</b>	1/408 (0,2)	0/409 (0)	3,01 [0,12; 74,22]	RD = 0,002 [-0,004; 0,009]
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	nd	nd

Badanie	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]
<b>Metaanaliza</b>	1/825 (<0,1)	0/826 (0)	3,01 [0,12; 73,93]	<b>RD=0,001 [-0,002; 0,005]</b>
<b>Infekcja lub zarażenie wg. klasyfikacji układów i narządów</b>				
<b>OPERA I</b>	231/408 (56,6)	216/409 (52,8)	1,17 [0,89; 1,54]	RD = 0,04 [-0,03; 0,11]
<b>OPERA II</b>	251/417 (60,2)	217/417 (52,0)	1,39 [1,06; 1,83]	<b>NNH = 12 [6; 69]</b>
<b>Metaanaliza</b>	482/825 (58,4)	433/826 (52,4)	1,28 [1,05; 1,55]	<b>NNH = 16 [9; 81]</b>
<b>Zakażenie wirusem z rodziny herpes</b>				
<b>OPERA I</b>	bd	bd	bd	<b>bd</b>
<b>OPERA II</b>	bd	bd	bd	<b>bd</b>
<b>Metaanaliza</b>	49/825 (5,9)	28/826 (3,4)	1,80 [1,12; 2,89]	<b>NNH = 39 [21; 192]</b>
<b>Zakażenie wirusem półpaśca ogółem</b>				
<b>OPERA I</b>	9/408 (2,2)	4/409 (1,0)	2,28 [0,70; 7,48]	RD = 0,01 [-0,005; 0,03]
<b>OPERA II</b>	8/417 (1,9)	4/417 (1,0)	2,02 [0,60; 6,76]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Metaanaliza</b>	17/825 (2,0)	<b>8/826 (1,0)</b>	OR = 2,15 [0,92; 5,01]	RD = 0,01 [-0,001; 0,023]
<b>Zakażenie wirusem półpaśca stopnia 3.</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408	0/409	n/d	n/d
<b>OPERA II</b>	0/417	0/417	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825	0/826	n/d	n/d
<b>Zakażenie wirusem półpaśca stopnia 4.</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408	0/409	n/d	n/d
<b>OPERA II</b>	0/417	0/417	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825	0/826	n/d	n/d
<b>Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej ogółem</b>				
<b>OPERA I</b>	4/408 (1,0)	1/409 (0,2)	4,04 [0,45; 36,60]	RD = 0,01 [-0,003; 0,02]
<b>OPERA II</b>	3/417 (0,7)	1/417 (0,2)	3,01 [0,31; 29,10]	RD = 0,005 [-0,005; 0,01]
<b>Metaanaliza</b>	7/825 (0,8)	2/826 (0,2)	3,53 [0,73; 17,02]	RD = 0,01 [-0,001; 0,01]
<b>Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej stopnia 3.</b>				
<b>OPERA I</b>	1/408 (0,2)	0/409 (0)	3,01 [0,12; 74,22]	RD = 0,002 [-0,004; 0,009]
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	1/825 (0,1)	0/826 (0)	3,01 [0,12; 73,93]	RD = 0,001 [-0,002; 0,005]
<b>Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej stopnia 4.</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	0/409 (0)	n/d	n/d
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
<b>Zakażenie wirusem opryszczki wargowej ogółem</b>				
<b>OPERA I</b>	9/408 (2,2)	8/409 (2,0)	1,13 [0,43; 2,96]	RD = 0,002 [-0,02; 0,02]
<b>OPERA II</b>	15/417 (3,6)	9/417 (2,2)	1,69 [0,73; 3,91]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]

Badanie	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]
<b>Metaanaliza</b>	24/825 (2,9)	17/826 (2)	1,42 [0,76; 2,67]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Zakażenie wirusem opryszczki wargowej stopnia 3.</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	0/409 (0)	n/d	n/d
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
<b>Zakażenie wirusem opryszczki wargowej stopnia 4.</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	0/409 (0)	n/d	n/d
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
<b>Zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych ogółem</b>				
<b>OPERA I</b>	1/408 (0,2)	0/409 (0)	3,01 [0,12; 74,22]	RD = 0,002 [-0,004; 0,009]
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	1/825 (0,1)	0/826 (0)	3,01 [0,12; 73,93]	RD = 0,001 [-0,002; 0,005]
<b>Zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych stopnia 3</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	0/409 (0)	n/d	n/d
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
<b>Zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych stopnia 4.</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	0/409 (0)	n/d	n/d
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
<b>Zakażenie wirusem opryszczki oka ogółem</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	1/409 (0,2)	0,33 [0,01; 8,21]	RD = -0,002 [-0,009; 0,004]
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825 (0)	1/826 (0,1)	0,33 [0,01; 8,19]	RD = -0,001 [-0,005; 0,002]
<b>Zakażenie wirusem opryszczki oka stopnia 3.</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	0/409 (0)	n/d	n/d
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
<b>Zakażenie wirusem opryszczki oka stopnia 4.</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	0/409 (0)	n/d	n/d
<b>OPERA II</b>	0/417 (0)	0/417 (0)	n/d	n/d
<b>Metaanaliza</b>	0/825 (0)	0/826 (0)	n/d	n/d
<b>Nowotwór</b>				
<b>OPERA I</b>	3/408 (0,7)	1/409 (0,2)	3,02 [0,31; 29,18]	RD = 0,005 [-0,005; 0,01]
<b>OPERA II</b>	1/417 (0,2)	1/417 (0,2)	1,00 [0,06; 16,04]	RD= 0,00 [-0,01; 0,01]



Badanie	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]
<b>Metaanaliza</b>	4/825 (0,5)	2/826 (0,2)	1,94 [0,34; 11,24]	RD = 0,002 [-0,004; 0,007]
<b>Zgon</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	1/409 (0,2)	0,33 [0,01; 8,21]	RD = -0,002 [-0,009; 0,004]
<b>OPERA II</b>	1/417 (0,2)	1/417 (0,2)	1,00 [0,06; 16,04]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Metaanaliza</b>	1/825 (0,1)	2/826 (0,2)	0,62 [0,08; 5,09]	RD = -0,001 [-0,006; 0,004]
<b>Ciężka infekcja lub zarażenie</b>				
<b>OPERA I</b>	5/408 (1,2)	12/409 (2,9)	0,41 [0,14; 1,18]	RD = -0,02 [-0,04; 0,002]
<b>OPERA II</b>	6/417 (1,4)	12/417 (2,9)	0,49 [0,18; 1,33]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Metaanaliza</b>	11/825 (1,3)	24/826 (2,9)	0,45 [0,22; 0,93]	<b>NNT = 64 [34; 533]</b>
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>				
<b>OPERA I</b>	43/408 (10,5)	43/409 (10,5)	1,00 [0,64; 1,57]	RD = 0,0003 [-0,04; 0,04]
<b>OPERA II</b>	79/417 (18,9)	41/417 (9,8)	2,14 [1,43; 3,21]	<b>NNH = 10 [7; 22]</b>
<b>Metaanaliza</b>	122/825 (14,8) <sup>e</sup>	84/826 (10,2)	1,53 [1,14; 2,06]	<b>NNH = 21 [12; 69]</b>
<b>Ból głowy</b>				
<b>OPERA I</b>	33/408 (8,1)	54/409 (13,2)	0,58 [0,37; 0,91]	NNT=19 [10; 111]
<b>OPERA II</b>	60/417 (14,4)	70/417 (16,8)	0,83 [0,57; 1,21]	RD = -0,02 [-0,07; 0,03]
<b>Metaanaliza</b>	93/825 (11,3)	124/826 (15,0) <sup>b</sup>	0,72 [0,54; 0,96]	<b>NNT = 27 [15; 207]</b>
<b>Zmęczenie</b>				
<b>OPERA I</b>	21/408 (5,1)	28/409 (6,8)	0,74 [0,41; 1,32]	RD = -0,02 [-0,05; 0,02]
<b>OPERA II</b>	43/417 (10,3)	36/417 (8,6)	1,22 [0,76; 1,94]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
<b>Metaanaliza</b>	64/825 (7,9)	64/826 (7,7) <sup>c</sup>	1,00 [0,70; 1,44]	<b>RD = 0,0001 [-0,03; 0,03]</b>
<b>Objawy grypopodobne</b>				
<b>OPERA I</b>	15/408 (3,7)	85/409 (20,8)	0,15 [0,08; 0,26]	<b>NNT = 6 [5; 8]</b>
<b>OPERA II</b>	23/417 (5,5)	92/417 (22,1)	0,21 [0,13; 0,33]	<b>NNT = 7 [5; 9]</b>
<b>Metaanaliza</b>	38/825 (4,6)	177/826 (21,4)	0,18 [0,12; 0,26]	<b>NNT = 6 [6; 8]</b>
<b>Rumień w miejscu podania</b>				
<b>OPERA I</b>	0/408 (0)	74/409 (18,1)	0,01 [0,0003; 0,09]	<b>NNT = 6 [5; 7]</b>
<b>OPERA II</b>	1/417 (0,2)	53/417 (12,7)	0,02 [0,002; 0,12]	<b>NNT = 9 [7; 11]</b>
<b>Metaanaliza</b>	1/825 (<0,1)	127/826 (15,4) <sup>d</sup>	0,01 [0,001; 0,05]	<b>NNT = 7 [6; 8]</b>

W publikacji podano zaktualizowane, skumulowane wyniki:

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

**Tabela 21**  
Szczegółowe wyniki dla porównania profilu bezpieczeństwa FIN

Punkt końcowy	TRANSFORMS	FREEDOMS I	FREEDOMS II	Ogółem
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>AE ogółem</b>	369/429 (86,0)	401/425 (94,4)	350/358 (97,8)	1120/1212 (92,4)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	24/429 (5,6)	32/425 (7,5)	66/358 (18,4)	122/1212 (10,1)
<b>SAE</b>	30/429 (7,0)	43/425 (10,1)	53/358 (14,8)	126/1212 (10,4)
<b>Zgon</b>	0/429 (0)	0/425 (0)	0/358 (0)	0/1212 (0)
<b>AE z podziałem na poszczególne zdarzenia<sup>a</sup></b>				
<b>Nowotwór</b>	28/429 (6,5)	bd	bd	28/429 (6,5)
<b>Infekcja ogółem</b>	bd	bd	263/358 (73,5)	263/358 (73,5)
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	31/429 (7,2)	212/425 (49,9)	87/358 (24,3)	330/1212 (27,2)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	88/429 (20,5)	115/425 (27,1)	84/358 (23,5)	287/1212 (23,7)
<b>Zapalenie zatok</b>	bd	28/425 (6,6)	57/358 (15,9)	85/783 (10,9)
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych</b>	bd	41/425 (9,6)	38/358 (10,6)	79/783 (10,1)
<b>Grypa</b>	29/429 (6,8)	55/425 (12,9)	35/358 (9,8)	119/1212 (9,8)
<b>Objawy grypopodobne</b>	15/429 (3,5)	bd	bd	15/429 (3,5)
<b>Infekcja dróg moczowych</b>	26/429 (6,1)	34/425 (8,0)	53/358 (14,8)	113/1212 (9,3)
<b>Zakażenie wirusem z rodziny herpes</b>	9/429 (2,1)	37/425 (8,7)	30/358 (8,4)	76/1212 (6,3)
<b>Ból głowy</b>	99/429 (23,1)	107/425 (25,2)	83/358 (23,2)	289/1212 (23,8)
<b>Zawroty głowy</b>	24/429 (5,6)	31/425 (7,3)	37/358 (10,3)	92/1212 (7,6)
<b>Zmęczenie</b>	44/429 (10,3)	48/425 (11,3)	bd	92/854 (10,8)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem</b>	bd	bd	155/358 (43,3)	155/358 (43,3)
<b>Biegunka</b>	32/429 (7,5)	50/425 (11,8)	49/358 (13,7)	131/1212 (10,8)
<b>Nudności</b>	40/429 (9,3)	38/425 (8,9)	63/358 (17,6)	141/1212 (11,6)
<b>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego ogółem</b>	bd	bd	136/358 (38,0)	136/358 (38,0)
<b>Ból pleców</b>	26/429 (6,1)	50/425 (11,8)	29/358 (8,1)	105/1212 (8,7)
<b>Ból kończyn</b>	21/429 (4,9)	28/425 (6,6)	44/358 (12,3)	93/1212 (7,7)
<b>Ból stawów</b>	12/429 (2,8)	30/425 (7,1)	30/358 (8,4)	72/1212 (5,9)
<b>Zaburzenia układu oddechowego ogółem</b>	bd	bd	149/358 (41,6)	149/358 (41,6)
<b>Kaszel</b>	20/429 (4,7)	43/425 (10,1)	52/358 (14,5)	115/1212 (9,5)
<b>Zaburzenia psychiczne ogółem</b>	bd	bd	78/358 (21,8)	78/358 (21,8)
<b>Depresja</b>	21/429 (4,9)	33/425 (7,8)	29/358 (8,1)	83/1212 (6,8)
<b>Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego</b>	bd	bd	42/358 (11,7)	42/358 (11,7)

Punkt końcowy	TRANSFORMS	FREEDOMS I	FREEDOMS II	Ogółem
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nadciśnienie	16/429 (3,7)	26/425 (6,1)	32/358 (8,9)	74/1212 (6,1)
Limfopenia	1/429 (0,2)	15/425 (3,5)	27/358 (7,5)	43/1212 (3,5)
Nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby	bd	67/425 (15,8)	bd	67/425 (15,8)
Zwiększone stężenie ALT	28/429 (6,5)	bd	29/358 (8,1)	57/787 (7,2)
Zaburzenia pracy serca	bd	bd	43/358 (12,0)	43/358 (12,0)
<b>SAE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>				
Infekcje ogółem	bd	bd	11/358 (3,1)	11/358 (3,1)
Zakażenie wirusem z rodziny herpes	1/429 (0,2)	bd	bd	1/429 (0,2)
Zaburzenia pracy serca	bd	bd	3/358 (0,8)	3/358 (0,8)
Bradykardia/bradykardia zatokowa	2/429 (0,5)	4/425 (0,9)	0/358 (0)	6/1212 (0,5)
Blok przedsionkowo-komorowy	1. stopnia	1/429 (0,2)	bd	1/429 (0,2)
	2. stopnia	1/429 (0,2)	bd	1/429 (0,2)
Nowotwór	bd	bd	13/358 (3,6)	13/358 (3,6)
Rak podstawnokomórkowy	3/429 (0,7)	4/425 (0,9)	10/358 (2,8)	17/1212 (1,4)
Rak płaskonabłonkowy	bd	bd	1/358 (0,3)	1/358 (0,3)
Rak piersi	2/429 (0,5)	0/425 (0)	bd	2/854 (0,2)
Czerniak	3/429 (0,7)	0/425 (0)	bd	3/854 (0,4)
Rak tarczycy	bd	bd	1/358 (0,3)	1/358 (0,3)
Zaburzenia układu nerwowego	bd	bd	9/358 (2,5)	9/358 (2,5)
Rzut MS	bd	4/425 (0,9)	1/358 (0,3)	5/783 (0,6)
Omdlenia	bd	bd	2/358 (0,6)	2/358 (0,6)
Migrena	bd	bd	1/358 (0,3)	1/358 (0,3)
Konwulsje	bd	bd	3/358 (0,8)	3/358 (0,8)
Ból w klatce piersiowej (w tym niekardiologiczny)	bd	4/425 (0,9)	2/358 (0,6)	6/783 (0,8)
Obrzęk płamki żółtej	bd	0/425 (0)	1/358 (0,3)	1/783 (0,1)
Epizod dużej depresji	bd	bd	1/358 (0,3)	1/358 (0,3)
Ból brzucha	bd	bd	2/358 (0,6)	2/358 (0,6)
Aborcja	bd	0/425 (0)	1/358 (0,3)	1/783 (0,1)
Ból pleców	bd	2/425 (0,5)	bd	2/425 (0,5)
Infekcja dróg moczowych	bd	2/425 (0,5)	bd	2/425 (0,5)

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

**D.1.2. Analiza w podgrupach dla porównania bezpośredniego OKR vs IFNB-1a-SC**

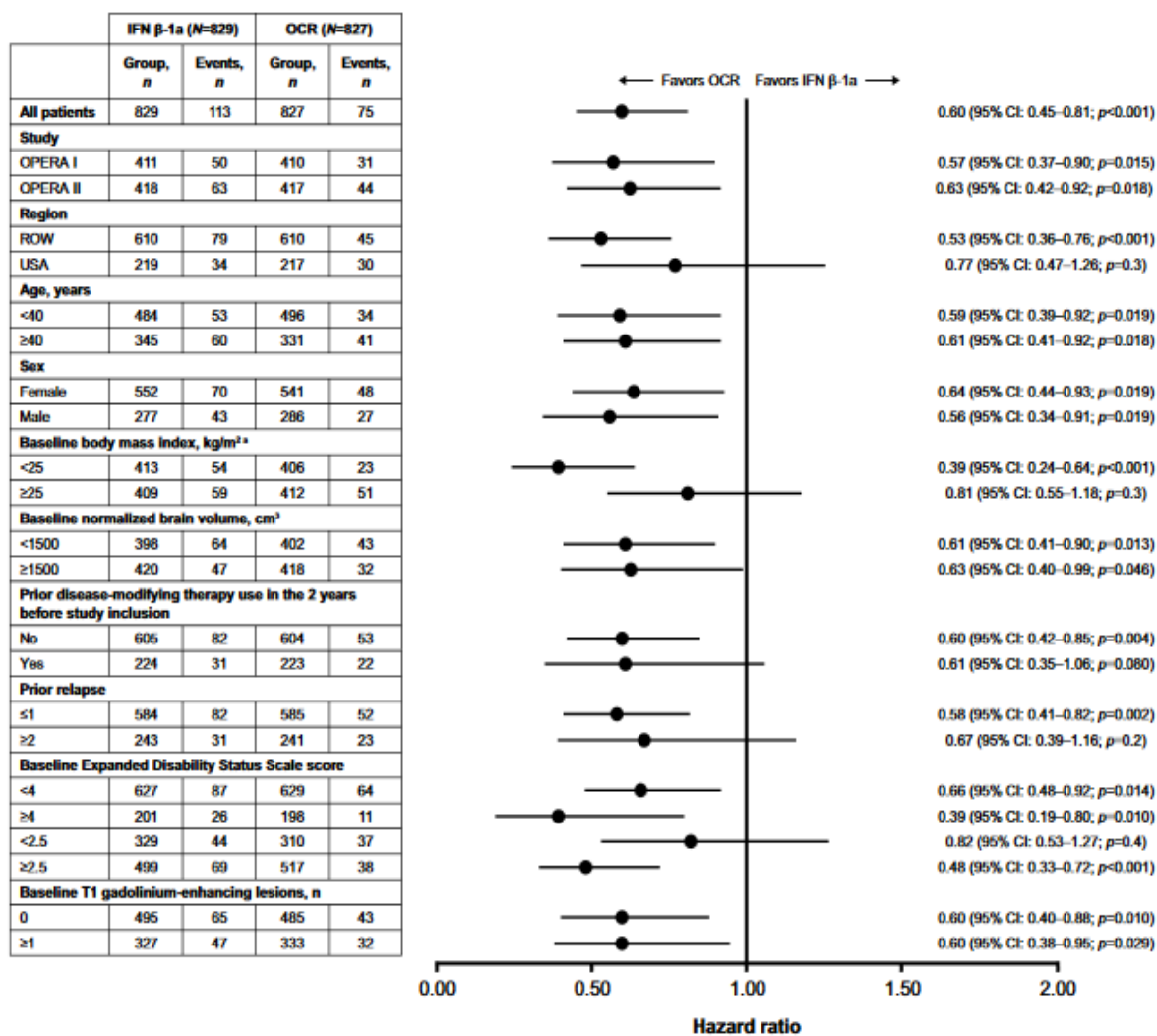
Tabela 22.

Progresja niesprawności MS dla porównania OKR vs IFB-1a-SC – analiza w podgrupach

Podgrupa		OKR vs IFNB-1a-SC; HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
<b>CDP12</b>			
Pacjenci leczeni DMT w ciągu ostatnich 2 lat	NIE	<b>0,60 [0,42; 0,85]</b>	0,960
	TAK	0,61 [0,35; 1,06]	
Liczba wcześniejszych rzutów choroby	≤1	0,58 [0,41; 0,82]	0,663
	≥2	0,67 [0,39; 1,16]	
Wyjściowa wartość EDSS	<4	<b>0,66 [0,48; 0,92]</b>	0,193
	≥4	<b>0,39 [0,19; 0,80]</b>	
	<2,5	0,82 [0,53; 1,27]	0,078
	≥2,5	<b>0,48 [0,33; 0,72]</b>	
Wyjściowa liczba zmian Gd+ w sekwencji T1	0	<b>0,60 [0,40; 0,88]</b>	1,000
	≥1	<b>0,60 [0,38; 0,95]</b>	
<b>CDP24</b>			
Pacjenci leczeni DMT w ciągu ostatnich 2 lat	NIE	<b>0,57 [0,38; 0,85]</b>	0,666
	TAK	0,67 [0,36; 1,24]	
Liczba wcześniejszych rzutów choroby	≤1	<b>0,56 [0,37; 0,85]</b>	0,566
	≥2	0,69 [0,38; 1,23]	
Wyjściowa wartość EDSS	<4	<b>0,65 [0,45; 0,95]</b>	0,368
	≥4	<b>0,44 [0,21; 0,94]</b>	
	<2,5	0,73 [0,43; 1,24]	0,386
	≥2,5	<b>0,54 [0,35; 0,83]</b>	
Wyjściowa liczba zmian Gd+ w sekwencji T1	0	<b>0,60 [0,38; 0,95]</b>	0,922
	≥1	<b>0,58 [0,35; 0,95]</b>	

Wykres 1.

Progresa niesprawności MS dla porównania OKR vs IFB-1a-S.C. (CDP12) – analiza w podgrupach



## Wykres 2.

## Progresa niesprawności MS dla porównania OKR vs IFB-1a-S.C. (CDP24) – analiza w podgrupach

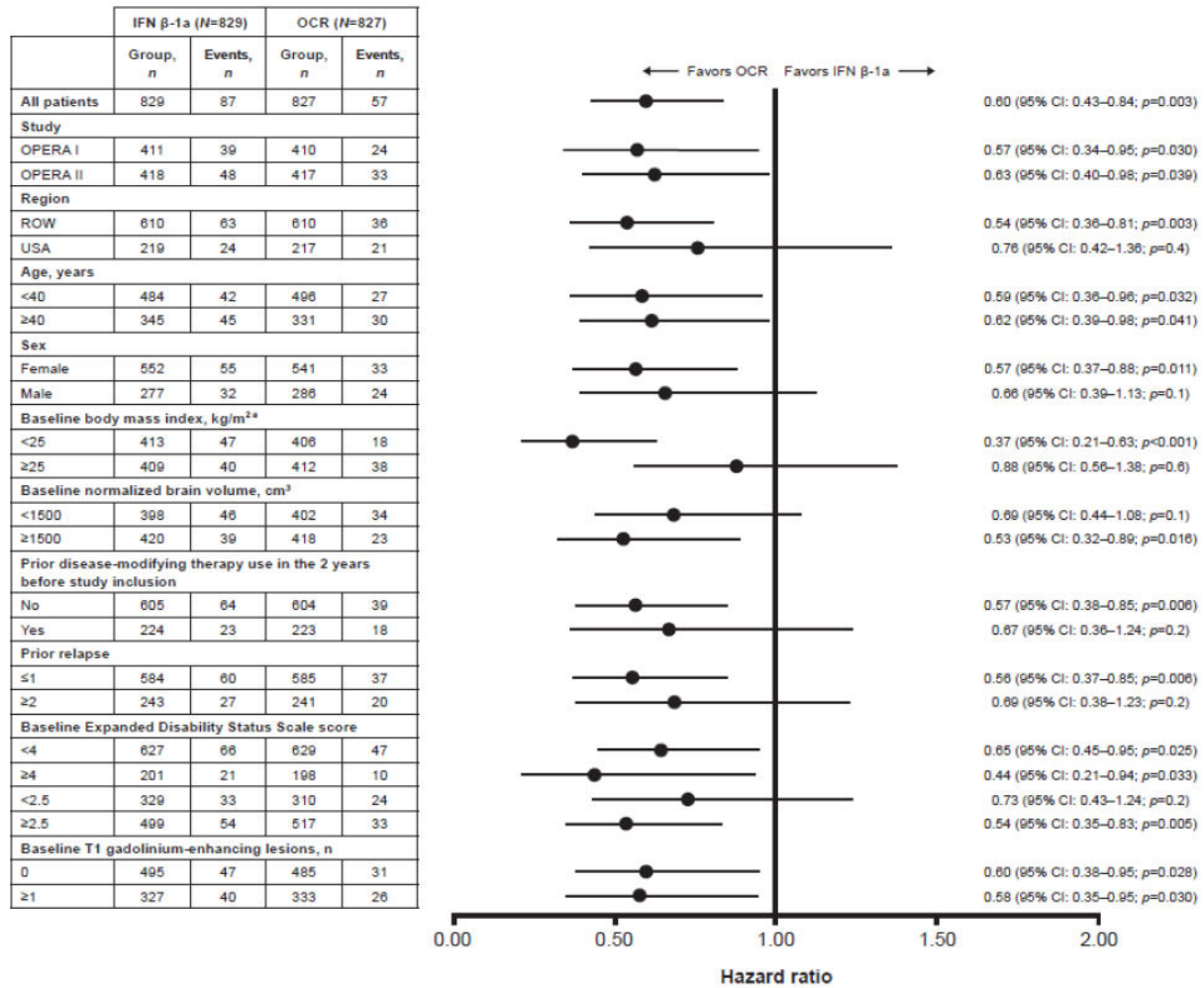


Tabela 23.

## Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB-1a-S.C. - analiza w podgrupach

Podgrupa	OKR vs IFNB-1a-SC ReR [95% CI]	
Pacjenci leczeni w ciągu ostatnich 2 lat leczenie DMT	NIE	0,57 [0,45; 0,72]
	TAK	0,46 [0,31; 0,69]
Liczba wcześniejszych rzutów choroby	≤1	0,57 [0,45; 0,71]
	≥2	0,53 [0,40; 0,71]
Wyjściowa wartość EDSS	<4	0,49 [0,40; 0,62]
	≥4	0,67 [0,50; 0,89]
	<2,5	0,46 [0,31; 0,69]
	≥2,5	0,57 [0,45; 0,73]
Wyjściowa liczba zmian Gd+ w sekwencji T1	0	0,74 [0,56; 0,96]*
	≥1	0,36 [0,26; 0,50]*

ReR – iloraz częstości

\*W publikacji (Turner 2019) podano informację o występowaniu znamiennej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami z wyjściową liczbą zmian GD+ w sekwencji T1 0 vs ≥1 (p dla interakcji &lt;0,001)

Wykres 3.

Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB-1a-S.C. – analiza w podgrupach

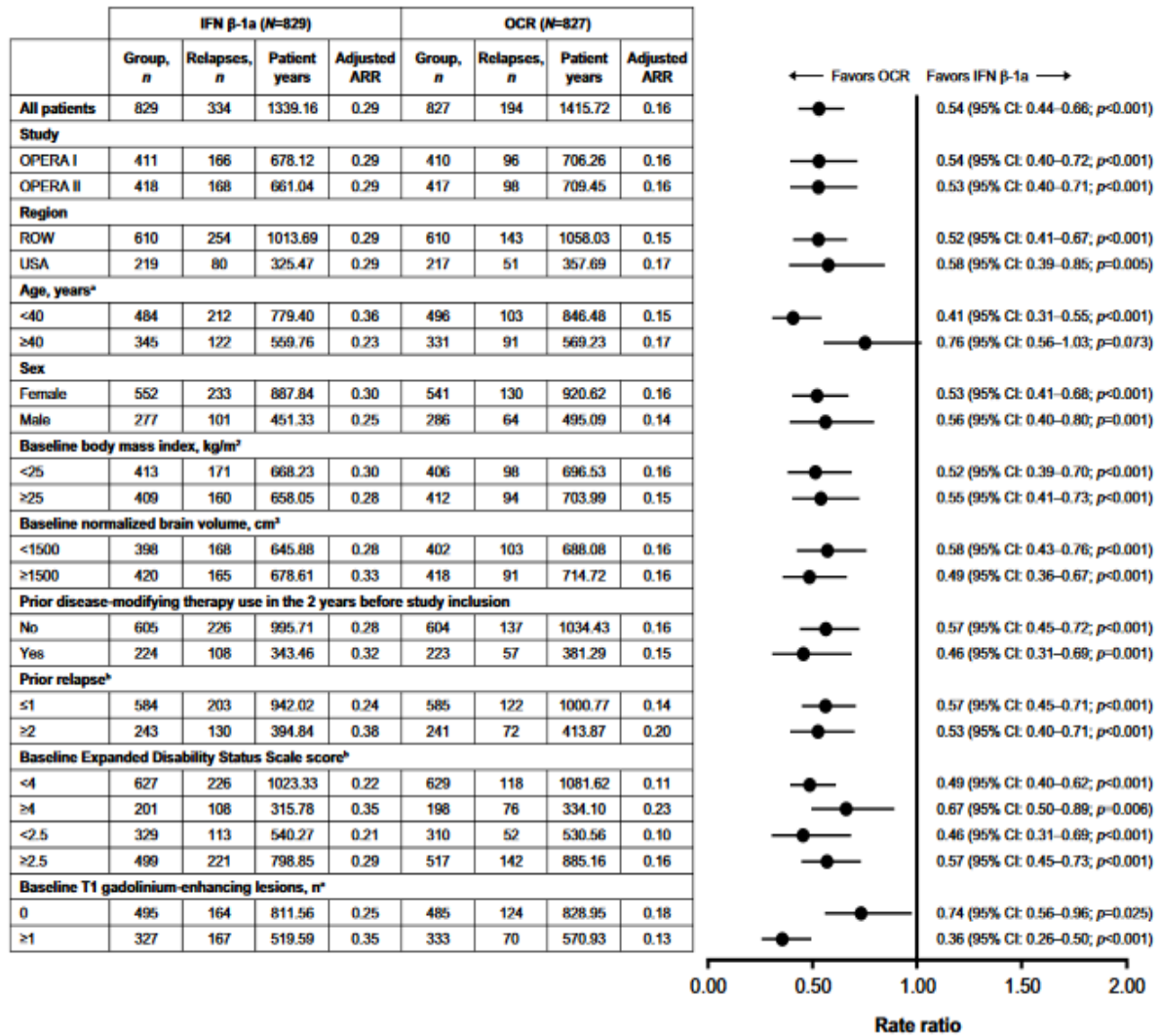


Tabela 24.

Brak aktywności choroby (NEDA) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC - analiza w podgrupach

Podgrupa	OKR vs IFNB-1a-SC ReR [95% CI]	
Pacjenci leczeni w ciągu ostatnich 2 lat leczenie DMT	NIE	1,75 [1,50; 2,05]
	TAK	1,79 [1,34; 2,41]
Liczba wcześniejszych rzutów choroby	≤1	1,68 [1,43; 1,96]
	≥2	2,00 [1,51; 2,65]
Wyjściowa wartość EDSS	<4	1,91 [1,63; 2,24]*
	≥4	1,31 [0,98; 1,75]*
	<2,5	1,85 [1,49; 2,29]
	≥2,5	1,70 [1,42; 2,04]
Wyjściowa liczba zmian Gd+ w sekwencji T1	0	1,55 [1,35; 1,78]
	≥1	2,85 [1,96; 4,13]

ReR – ilorzaz częstości



\*W publikacji (Turner 2019) podano informację o występowaniu znamiennej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami z wyjściową wartością EDSS <4 vs ≥4 (p dla interakcji = 0,022)

## Wykres 4.

Brak aktywności choroby (NEDA) dla porównania OKR vs IFNB-1a-S.C. - analiza w podgrupach

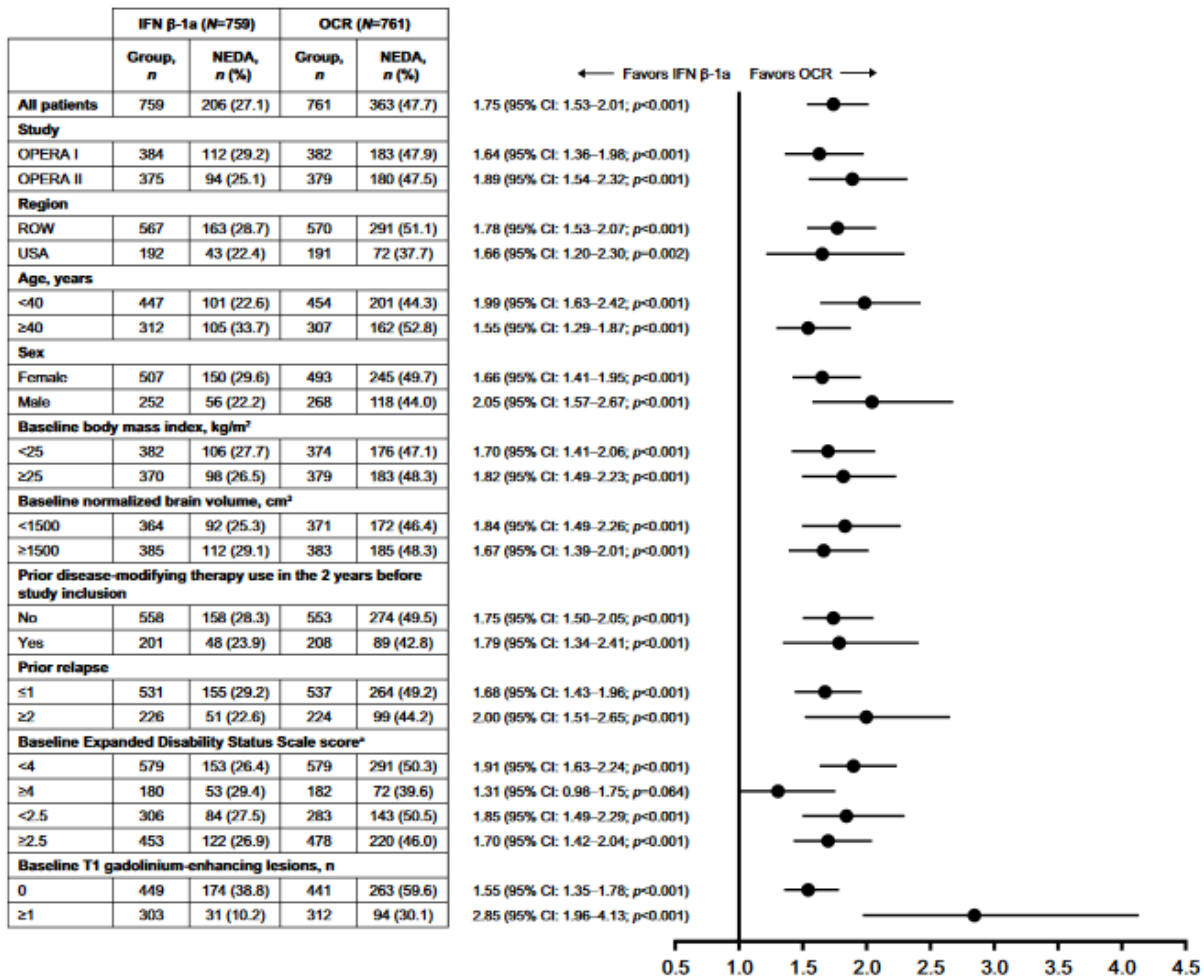


Tabela 25.

Brak aktywności choroby (NEDA w 24 tygodniu) dla porównania OKR vs IFNB-1a-S.C. - analiza w podgrupach

Podgrupa	OKR vs IFNB-1a-SC ReR [95% CI]	
Pacjenci leczeni w ciągu ostatnich 2 lat leczenie DMT	NIE	1,64 [1,47; 1,83]
	TAK	2,02 [1,63; 2,50]
Liczba wcześniejszych rzutów choroby	≤1	1,70 [1,52; 1,91]
	≥2	1,77 [1,47; 2,14]
Wyjściowa wartość EDSS	<4	1,79 [1,61; 2,0]*
	≥4	1,47 [1,18; 1,85]*
	<2,5	1,71 [1,49; 1,98]
Wyjściowa liczba zmian Gd+ w sekwencji T1	≥2,5	1,75 [1,53; 2,0]
	0	1,38 [1,24; 1,54]*
	≥1	2,60 [2,13; 3,17]*

ReR – iloraz częstości



\*W publikacji (Turner 2019) podano informację o występowaniu znamiennej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami z wyższą wartością EDSS <4 vs ≥4 (p dla interakcji = 0,008) oraz pomiędzy podgrupami z wyższą liczbą zmian GD+ w sekwencji T1 (0 vs ≥1; p < 0,001)

## Wykres 5.

Brak aktywności choroby (NEDA w 24 tygodniu) dla porównania OKR vs IFNB-1a-S.C. - analiza w podgrupach

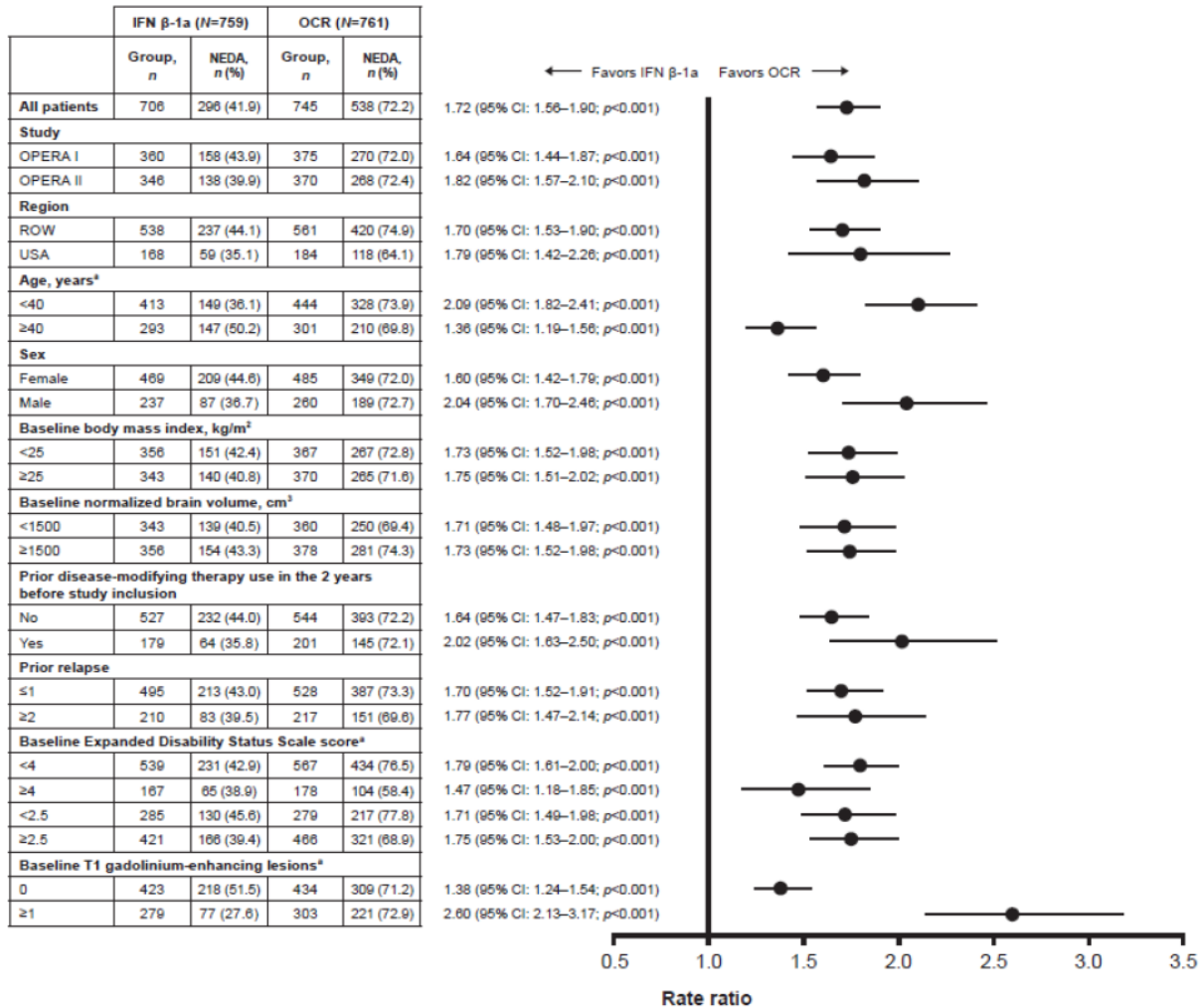


Tabela 26.

Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR vs IFB-1a-SC – analiza w podgrupach

Podgrupa	OKR vs IFNB-1a-SC ReR/LSMD[95% CI]	
<b>Zmiany Gd+ w obrazie T1</b>		
Pacjenci leczeni w ciągu ostatnich 2 lat leczenie DMT	NIE	ReR = 0,05 [0,04; 0,08]
	TAK	ReR = 0,03 [0,02; 0,06]
Liczba wcześniejszych rzutów choroby	≤1	ReR = 0,04 [0,02; 0,06]
	≥2	ReR = 0,06 [0,04; 0,10]
Wyściowa wartość EDSS	<4	ReR = 0,04 [0,03; 0,06]
	≥4	ReR = 0,08 [0,04; 0,14]
	<2,5	ReR = 0,07 [0,03; 0,12]
	≥2,5	ReR = 0,05 [0,03; 0,08]
Wyściowa liczba zmian Gd+ w obrazie T1	0	ReR = 0,11 [0,06; 0,21]*

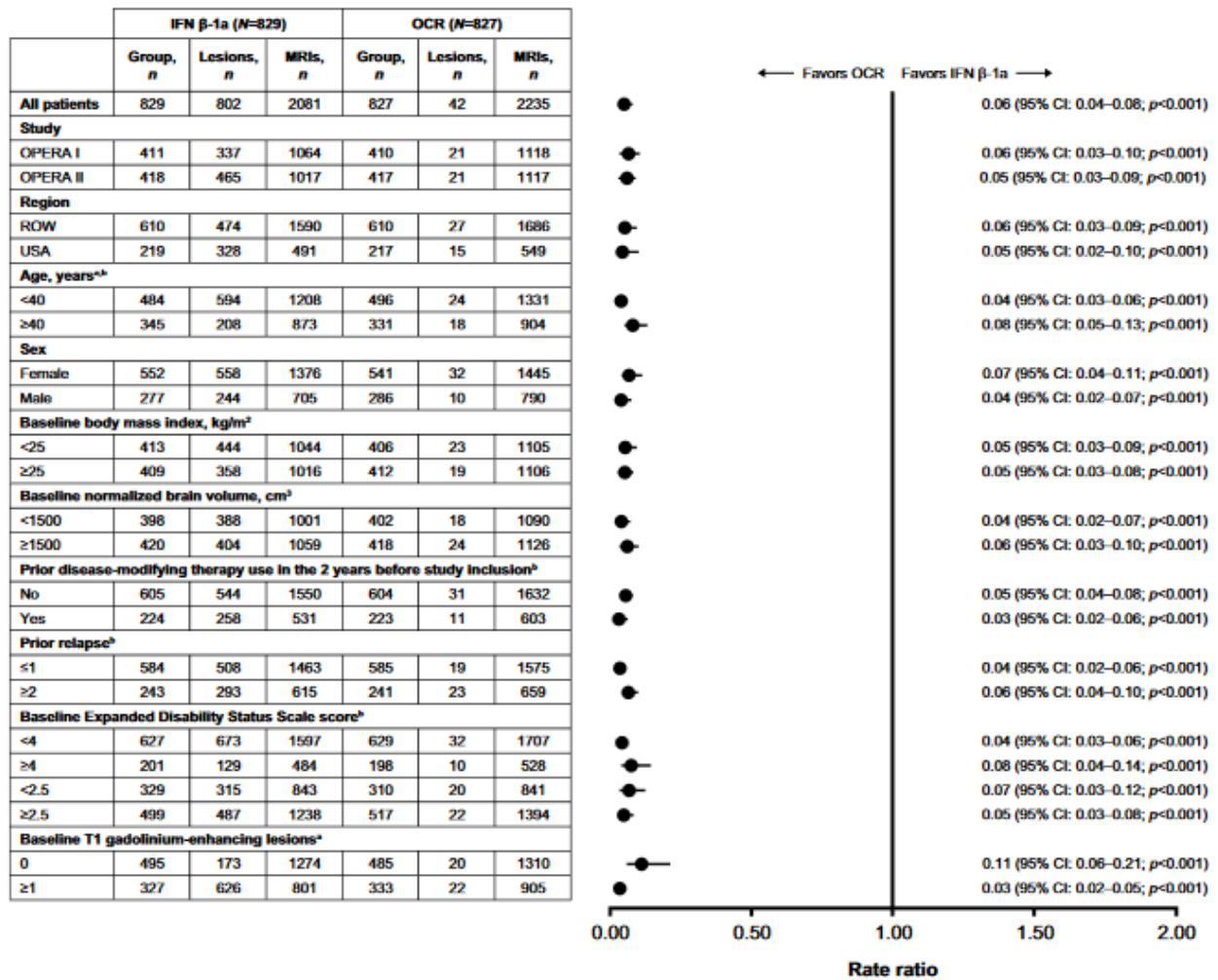
Podgrupa		OKR vs IFNB-1a-SC ReR/LSMD[95% CI]
	≥1	ReR = 0,03 [0,02; 0,05]*
<b>Nowe lub powiększające się zmiany Gd+ w obrazie T2</b>		
Pacjenci leczeni w ciągu ostatnich 2 lat leczenie DMT	NIE	ReR = 0,21 [0,17; 0,27]
	TAK	ReR = 0,16 [0,11; 0,23]
Liczba wcześniejszych rzutów choroby	≤1	ReR = 0,19 [0,15; 0,25]
	≥2	ReR = 0,20 [0,14; 0,28]
Wyjściowa wartość EDSS	<4	ReR = 0,17 [0,14; 0,21]**
	≥4	ReR = 0,32 [0,21; 0,50]**
	<2,5	ReR = 0,17 [0,12; 0,22]
	≥2,5	ReR = 0,22 [0,17; 0,28]
Wyjściowa liczba zmian Gd+ w obrazie T1	0	ReR = 0,21 [0,16; 0,29]
	≥1	ReR = 0,17 [0,14; 0,22]
<b>Zmiana objętości mózgu (%)</b>		
Pacjenci leczeni w ciągu ostatnich 2 lat leczenie DMT	NIE	LSMD = 0,31 [0,18; 0,43]
	TAK	LSMD = 0,29 [0,08; 0,50]
Liczba wcześniejszych rzutów choroby	≤1	LSMD = 0,30 [0,17; 0,43]
	≥2	LSMD = 0,33 [0,13; 0,53]
Wyjściowa wartość EDSS	<4	LSMD = 0,30 [0,18; 0,42]
	≥4	LSMD = 0,34 [0,07; 0,61]
	<2,5	LSMD = 0,19 [0,04; 0,34])
	≥2,5	LSMD = 0,38 [0,23; 0,53]
Wyjściowa liczba zmian Gd+ w obrazie T1	0	LSMD = 0,32 [0,21; 0,44]
	≥1	LSMD = 0,31 [0,12; 0,50]

LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ReR – iloraz częstości

\*W publikacji (Turner 2019) podano informację o występowaniu znamiennej statystycznie interakcji względem występowania zmian Gd+ w obrazie T1 pomiędzy podgrupami z wyjściową liczbą zmian Gd+ w obrazie T1 0 vs ≥1 (p dla interakcji = 0,001).

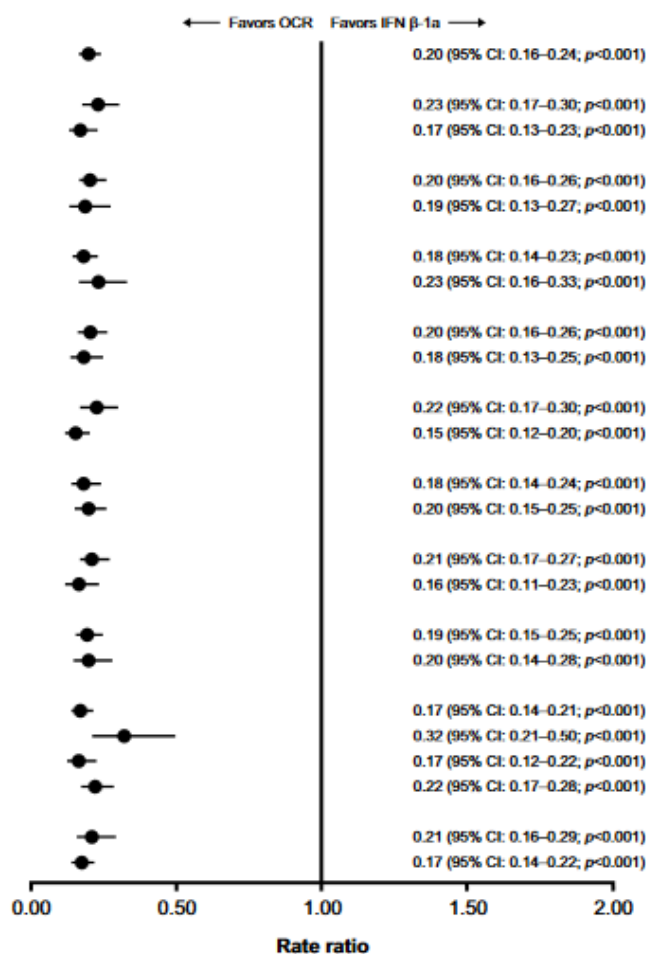
\*\*W publikacji (Turner 2019) podano informację o występowaniu znamiennej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami z wyjściową wartością EDSS <4 vs ≥4 (p dla interakcji = 0,007)

**Wykres 6.**  
Zmiany Gd+ w obrazie T1 dla porównania OKR vs IFB-1a-SC – analiza w podgrupach



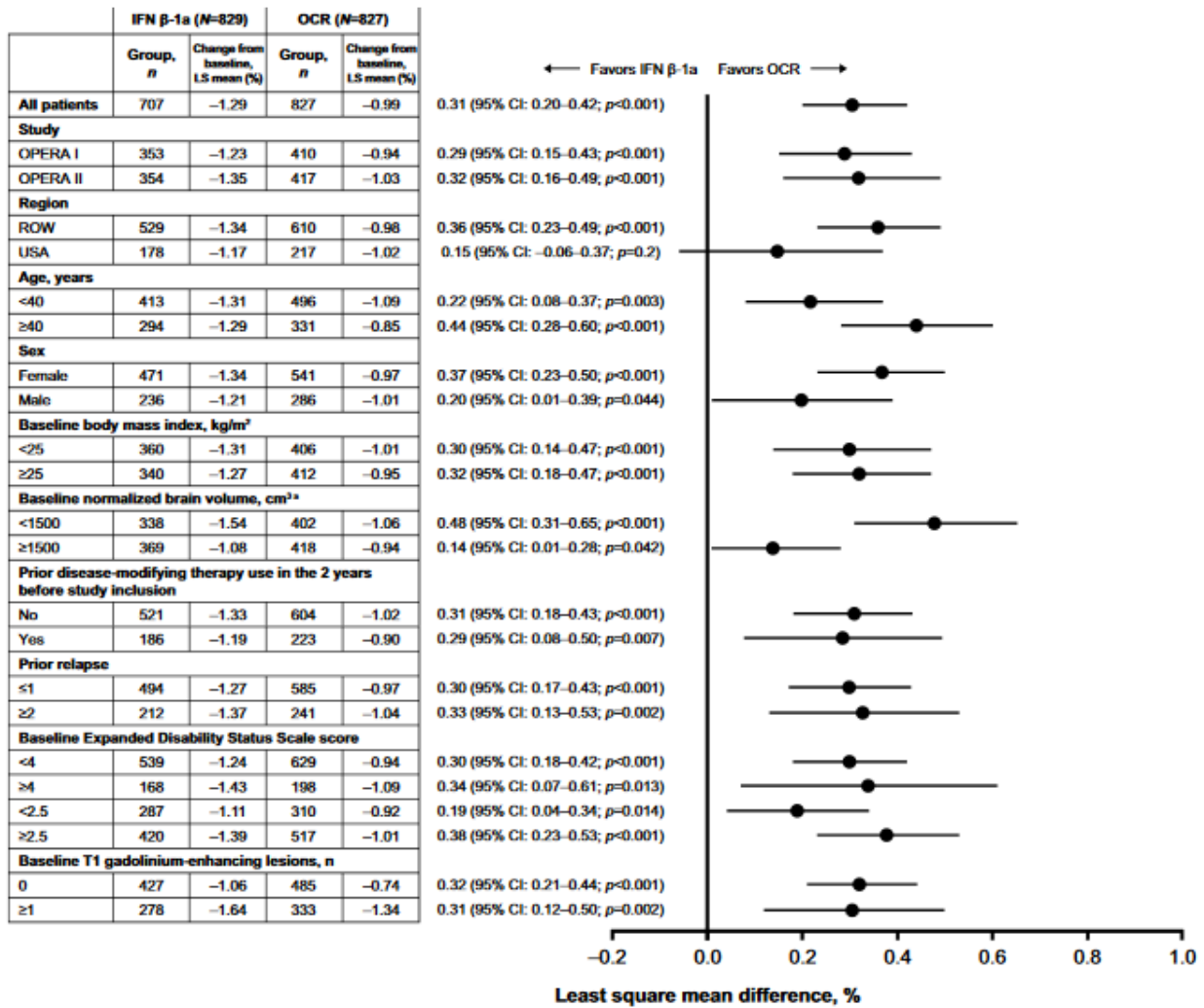
**Wykres 7.**  
**Nowe lub powiększające się zmiany Gd+ w obrazie T2 dla porównania OKR vs IFB-1a-SC – analiza w podgrupach**

	IFN β-1a (N=829)			OKR (N=827)		
	Group, n	Lesions, n	MRIs, n	Group, n	Lesions, n	MRIs, n
<b>All patients</b>	829	4019	2091	827	810	2246
<b>Study</b>						
OPERA I	411	1916	1066	410	430	1123
OPERA II	418	2103	1025	417	380	1123
<b>Region</b>						
ROW	610	2821	1595	610	595	1690
USA	219	1198	496	217	215	556
<b>Age, years</b>						
<40	484	3064	1216	496	615	1340
≥40	345	955	875	331	195	906
<b>Sex</b>						
Female	552	2281	1384	541	484	1457
Male	277	1738	707	286	326	789
<b>Baseline body mass index, kg/m<sup>2</sup>*</b>						
<25	413	2181	1047	406	514	1107
≥25	409	1825	1023	412	290	1115
<b>Baseline normalized brain volume, cm<sup>3</sup></b>						
<1500	398	1855	1004	402	317	1095
≥1500	420	2125	1066	418	492	1133
<b>Prior disease-modifying therapy use in the 2 years before study inclusion</b>						
No	605	2709	1557	604	567	1641
Yes	224	1310	534	223	243	605
<b>Prior relapse</b>						
≤1	584	2636	1469	585	532	1584
≥2	243	1381	619	241	278	661
<b>Baseline Expanded Disability Status Scale score*</b>						
<4	627	3225	1604	629	546	1719
≥4	201	794	487	198	264	527
<2.5	329	1738	849	310	285	844
≥2.5	499	2281	1242	517	525	1402
<b>Baseline T1 gadolinium-enhancing lesions, n</b>						
0	495	945	1277	485	195	1313
≥1	327	3070	804	333	612	910



Wykres 8.

Zmiana objętości mózgu (%) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC – analiza w podgrupach



### D.1.3. Szczegółowe wyniki analizy MTC

#### D.1.3.1 ARR

Tabela 27.  
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
IFN1ASC		1,87 [1,61; 2,18]	1,02 [0,89; 1,16]	0,69 [0,59; 0,79]	0,83 [0,73; 0,95]	0,99 [0,85; 1,14]	1,03 [0,87; 1,21]	1,36 [1,12; 1,64]	1,06 [0,82; 1,38]	1,04 [0,83; 1,3]
OCR	0,53 [0,46; 0,62]		0,55 [0,45; 0,67]	0,37 [0,3; 0,45]	0,44 [0,36; 0,54]	0,53 [0,42; 0,65]	0,55 [0,44; 0,68]	0,73 [0,57; 0,92]	0,57 [0,42; 0,77]	0,56 [0,43; 0,73]
GA20	0,98 [0,86; 1,12]	1,83 [1,5; 2,24]		0,67 [0,61; 0,73]	0,81 [0,73; 0,91]	0,96 [0,87; 1,06]	1,01 [0,88; 1,14]	1,33 [1,14; 1,55]	1,04 [0,82; 1,32]	1,02 [0,84; 1,24]
PLC	1,46 [1,27; 1,69]	2,74 [2,23; 3,37]	1,49 [1,37; 1,63]		1,22 [1,1; 1,34]	1,44 [1,32; 1,58]	1,5 [1,36; 1,65]	1,98 [1,73; 2,28]	1,55 [1,25; 1,94]	1,53 [1,28; 1,81]
IFN1AIM	1,2 [1,05; 1,38]	2,25 [1,84; 2,76]	1,23 [1,1; 1,37]	0,82 [0,75; 0,91]		1,19 [1,06; 1,33]	1,24 [1,08; 1,42]	1,63 [1,39; 1,93]	1,28 [1,01; 1,63]	1,26 [1,03; 1,53]
IFN1BSC	1,01 [0,88; 1,18]	1,9 [1,54; 2,36]	1,04 [0,94; 1,14]	0,69 [0,63; 0,76]	0,84 [0,75; 0,95]		1,04 [0,91; 1,19]	1,38 [1,17; 1,62]	1,08 [0,85; 1,37]	1,06 [0,87; 1,29]
TERI	0,97 [0,83; 1,15]	1,82 [1,46; 2,28]	0,99 [0,87; 1,13]	0,67 [0,6; 0,73]	0,81 [0,71; 0,92]	0,96 [0,84; 1,09]		1,32 [1,12; 1,56]	1,03 [0,81; 1,32]	1,02 [0,84; 1,24]
DMF	0,74 [0,61; 0,89]	1,38 [1,08; 1,76]	0,75 [0,65; 0,87]	0,5 [0,44; 0,58]	0,61 [0,52; 0,72]	0,73 [0,62; 0,85]	0,76 [0,64; 0,89]		0,78 [0,61; 1,02]	0,77 [0,62; 0,96]
PEGIFN	0,94 [0,73; 1,22]	1,76 [1,3; 2,38]	0,96 [0,76; 1,22]	0,64 [0,52; 0,8]	0,78 [0,61; 0,99]	0,93 [0,73; 1,17]	0,97 [0,76; 1,23]	1,28 [0,98; 1,65]		0,98 [0,74; 1,29]
GA40	0,96 [0,77; 1,2]	1,79 [1,38; 2,35]	0,98 [0,81; 1,19]	0,66 [0,55; 0,78]	0,8 [0,65; 0,97]	0,94 [0,78; 1,15]	0,98 [0,81; 1,2]	1,3 [1,05; 1,62]	1,02 [0,77; 1,34]	

**Tabela 28.**  
**Wyniki porównania metodą MTC- model losowy**

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
IFN1ASC		1,87 [1,58; 2,21]	1,01 [0,86; 1,17]	0,68 [0,58; 0,79]	0,82 [0,71; 0,96]	0,98 [0,83; 1,16]	1,01 [0,84; 1,21]	1,34 [1,09; 1,66]	1,06 [0,79; 1,4]	1,04 [0,81; 1,33]
OCR	0,54 [0,45; 0,63]		0,54 [0,43; 0,68]	0,36 [0,29; 0,45]	0,44 [0,35; 0,55]	0,52 [0,41; 0,66]	0,54 [0,42; 0,69]	0,72 [0,55; 0,93]	0,56 [0,41; 0,78]	0,55 [0,41; 0,75]
GA20	0,99 [0,85; 1,16]	1,84 [1,48; 2,31]		0,67 [0,6; 0,74]	0,81 [0,72; 0,92]	0,96 [0,85; 1,09]	1 [0,85; 1,16]	1,33 [1,12; 1,57]	1,04 [0,8; 1,35]	1,03 [0,82; 1,28]
PLC	1,47 [1,26; 1,72]	2,75 [2,2; 3,48]	1,5 [1,35; 1,66]		1,21 [1,09; 1,36]	1,44 [1,29; 1,62]	1,49 [1,32; 1,68]	1,98 [1,7; 2,31]	1,55 [1,22; 1,97]	1,53 [1,25; 1,87]
IFN1AIM	1,22 [1,05; 1,41]	2,27 [1,82; 2,87]	1,23 [1,09; 1,39]	0,82 [0,74; 0,92]		1,19 [1,04; 1,36]	1,23 [1,04; 1,44]	1,63 [1,35; 1,97]	1,28 [0,98; 1,67]	1,26 [1,01; 1,58]
IFN1BSC	1,02 [0,86; 1,21]	1,91 [1,51; 2,44]	1,04 [0,92; 1,17]	0,7 [0,62; 0,78]	0,84 [0,74; 0,96]		1,03 [0,88; 1,22]	1,38 [1,14; 1,65]	1,08 [0,82; 1,4]	1,06 [0,84; 1,34]
TERI	0,99 [0,82; 1,19]	1,84 [1,45; 2,38]	1 [0,86; 1,17]	0,67 [0,6; 0,76]	0,81 [0,69; 0,96]	0,97 [0,82; 1,14]		1,32 [1,1; 1,62]	1,04 [0,79; 1,36]	1,02 [0,81; 1,29]
DMF	0,74 [0,6; 0,92]	1,39 [1,07; 1,82]	0,75 [0,64; 0,89]	0,51 [0,43; 0,59]	0,61 [0,51; 0,74]	0,73 [0,6; 0,87]	0,76 [0,62; 0,91]		0,79 [0,58; 1,05]	0,77 [0,6; 0,99]
PEGIFN	0,95 [0,71; 1,26]	1,77 [1,28; 2,46]	0,96 [0,74; 1,25]	0,64 [0,51; 0,82]	0,78 [0,6; 1,02]	0,92 [0,71; 1,22]	0,96 [0,73; 1,26]	1,27 [0,95; 1,71]		0,98 [0,72; 1,34]
GA40	0,96 [0,75; 1,24]	1,81 [1,34; 2,45]	0,98 [0,78; 1,23]	0,65 [0,54; 0,8]	0,79 [0,63; 1]	0,94 [0,75; 1,19]	0,98 [0,78; 1,23]	1,29 [1,01; 1,66]	1,02 [0,74; 1,38]	

#### D.1.3.2 Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby

**Tabela 29.**  
**Wyniki porównania metodą MTC- model stały**

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
IFN1ASC		0,49 [0,38; 0,61]	1,12 [0,9; 1,38]	2,06 [1,64; 2,57]	1,53 [1,23; 1,89]	1,11 [0,85; 1,46]	1,28 [0,96; 1,69]	0,99 [0,74; 1,32]	1,16 [0,8; 1,68]	1,17 [0,84; 1,62]
OCR	2,05 [1,63; 2,6]		2,3 [1,68; 3,16]	4,23 [3,06; 5,85]	3,13 [2,29; 4,32]	2,29 [1,6; 3,29]	2,62 [1,82; 3,8]	2,04 [1,41; 2,96]	2,38 [1,54; 3,69]	2,4 [1,6; 3,59]

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
GA20	0,89 [0,72; 1,1]	0,44 [0,32; 0,6]		1,84 [1,52; 2,23]	1,36 [1,11; 1,68]	1 [0,81; 1,22]	1,14 [0,87; 1,49]	0,89 [0,69; 1,13]	1,04 [0,73; 1,47]	1,04 [0,77; 1,42]
PLC	0,49 [0,39; 0,61]	0,24 [0,17; 0,33]	0,54 [0,45; 0,66]		0,74 [0,61; 0,9]	0,54 [0,42; 0,7]	0,62 [0,51; 0,76]	0,48 [0,39; 0,59]	0,56 [0,42; 0,76]	0,57 [0,44; 0,72]
IFN1AIM	0,66 [0,53; 0,81]	0,32 [0,23; 0,44]	0,73 [0,59; 0,9]	1,35 [1,11; 1,64]		0,73 [0,56; 0,95]	0,84 [0,64; 1,1]	0,65 [0,49; 0,85]	0,76 [0,53; 1,08]	0,76 [0,56; 1,05]
IFN1BSC	0,9 [0,68; 1,18]	0,44 [0,3; 0,63]	1 [0,82; 1,23]	1,84 [1,43; 2,38]	1,37 [1,05; 1,78]		1,15 [0,84; 1,58]	0,89 [0,66; 1,21]	1,04 [0,7; 1,53]	1,05 [0,74; 1,49]
TERI	0,78 [0,59; 1,04]	0,38 [0,26; 0,55]	0,88 [0,67; 1,14]	1,61 [1,32; 1,96]	1,2 [0,91; 1,57]	0,87 [0,63; 1,2]		0,78 [0,59; 1,03]	0,91 [0,63; 1,29]	0,91 [0,67; 1,25]
DMF	1,01 [0,76; 1,35]	0,49 [0,34; 0,71]	1,13 [0,88; 1,44]	2,07 [1,69; 2,55]	1,54 [1,17; 2,02]	1,12 [0,83; 1,52]	1,29 [0,97; 1,71]		1,17 [0,82; 1,67]	1,18 [0,85; 1,62]
PEGIFN	0,86 [0,6; 1,25]	0,42 [0,27; 0,65]	0,96 [0,68; 1,37]	1,77 [1,32; 2,39]	1,32 [0,93; 1,88]	0,96 [0,65; 1,42]	1,1 [0,77; 1,58]	0,86 [0,6; 1,23]		1,01 [0,69; 1,48]
GA40	0,86 [0,62; 1,2]	0,42 [0,28; 0,63]	0,96 [0,7; 1,3]	1,76 [1,38; 2,25]	1,31 [0,95; 1,79]	0,95 [0,67; 1,36]	1,09 [0,8; 1,5]	0,85 [0,62; 1,17]	0,99 [0,67; 1,45]	

Tabela 30.  
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
IFN1ASC		0,49 [0,36; 0,65]	1,14 [0,89; 1,5]	2,11 [1,63; 2,82]	1,58 [1,22; 2,11]	1,12 [0,8; 1,57]	1,31 [0,94; 1,9]	1,01 [0,72; 1,49]	1,19 [0,76; 1,96]	1,2 [0,79; 1,9]
OCR	2,06 [1,54; 2,75]		2,35 [1,61; 3,51]	4,34 [2,96; 6,6]	3,24 [2,22; 4,91]	2,31 [1,49; 3,6]	2,7 [1,76; 4,34]	2,08 [1,34; 3,38]	2,45 [1,44; 4,35]	2,47 [1,49; 4,27]
GA20	0,88 [0,66; 1,13]	0,43 [0,28; 0,62]		1,85 [1,48; 2,34]	1,38 [1,08; 1,79]	0,98 [0,74; 1,27]	1,15 [0,83; 1,62]	0,89 [0,66; 1,22]	1,05 [0,67; 1,65]	1,05 [0,7; 1,61]
PLC	0,47 [0,35; 0,61]	0,23 [0,15; 0,34]	0,54 [0,43; 0,67]		0,75 [0,59; 0,95]	0,53 [0,38; 0,71]	0,62 [0,48; 0,8]	0,48 [0,37; 0,63]	0,57 [0,38; 0,83]	0,57 [0,4; 0,8]



	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
IFN1AIM	0,63 [0,47; 0,82]	0,31 [0,2; 0,45]	0,72 [0,56; 0,93]	1,34 [1,06; 1,7]		0,71 [0,51; 0,96]	0,83 [0,6; 1,17]	0,64 [0,46; 0,91]	0,76 [0,48; 1,19]	0,76 [0,5; 1,16]
IFN1BSC	0,89 [0,64; 1,25]	0,43 [0,28; 0,67]	1,02 [0,78; 1,35]	1,88 [1,4; 2,6]	1,4 [1,05; 1,95]		1,17 [0,81; 1,77]	0,9 [0,63; 1,36]	1,06 [0,66; 1,77]	1,07 [0,68; 1,74]
TERI	0,76 [0,53; 1,06]	0,37 [0,23; 0,57]	0,87 [0,62; 1,2]	1,61 [1,24; 2,07]	1,2 [0,85; 1,67]	0,85 [0,56; 1,24]		0,77 [0,54; 1,11]	0,91 [0,57; 1,43]	0,92 [0,59; 1,4]
DMF	0,99 [0,67; 1,39]	0,48 [0,3; 0,74]	1,12 [0,82; 1,52]	2,08 [1,6; 2,71]	1,55 [1,1; 2,18]	1,11 [0,74; 1,59]	1,29 [0,9; 1,86]		1,18 [0,73; 1,87]	1,19 [0,77; 1,83]
PEGIFN	0,84 [0,51; 1,32]	0,41 [0,23; 0,69]	0,96 [0,61; 1,49]	1,77 [1,21; 2,6]	1,32 [0,84; 2,08]	0,94 [0,57; 1,52]	1,1 [0,7; 1,76]	0,85 [0,54; 1,36]		1,01 [0,6; 1,7]
GA40	0,83 [0,53; 1,26]	0,4 [0,23; 0,67]	0,95 [0,62; 1,43]	1,75 [1,25; 2,48]	1,31 [0,86; 2]	0,93 [0,57; 1,46]	1,09 [0,71; 1,7]	0,84 [0,55; 1,3]	0,99 [0,59; 1,66]	

### D.1.3.3 CDP12

Tabela 31.  
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

	IFN1ASC	OCR	PLC	GA20	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN
IFN1ASC		1,66 [1,24; 2,23]	0,63 [0,46; 0,87]	0,82 [0,55; 1,22]	0,86 [0,62; 1,19]	0,82 [0,53; 1,25]	0,91 [0,61; 1,36]	0,95 [0,64; 1,43]	1,02 [0,59; 1,75]
OCR	0,6 [0,45; 0,81]		0,38 [0,25; 0,59]	0,49 [0,3; 0,81]	0,52 [0,33; 0,8]	0,49 [0,29; 0,82]	0,55 [0,34; 0,9]	0,57 [0,35; 0,95]	0,61 [0,33; 1,13]
PLC	1,58 [1,15; 2,15]	2,62 [1,7; 4,02]		1,29 [1; 1,66]	1,36 [0,99; 1,85]	1,28 [0,96; 1,71]	1,44 [1,13; 1,84]	1,5 [1,16; 1,94]	1,6 [1,03; 2,5]
GA20	1,22 [0,82; 1,82]	2,03 [1,23; 3,34]	0,78 [0,6; 1]		1,05 [0,7; 1,57]	1 [0,77; 1,28]	1,11 [0,79; 1,58]	1,16 [0,84; 1,62]	1,25 [0,75; 2,07]
IFN1AIM	1,16 [0,84; 1,61]	1,93 [1,24; 2,99]	0,74 [0,54; 1,01]	0,95 [0,64; 1,42]		0,95 [0,62; 1,45]	1,06 [0,71; 1,58]	1,11 [0,74; 1,66]	1,18 [0,69; 2,04]
IFN1BSC	1,23 [0,8; 1,88]	2,04 [1,21; 3,42]	0,78 [0,58; 1,04]	1 [0,78; 1,29]	1,06 [0,69; 1,61]		1,12 [0,77; 1,63]	1,17 [0,81; 1,69]	1,25 [0,74; 2,12]

	IFN1ASC	OCR	PLC	GA20	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN
TERI	1,1 [0,73; 1,63]	1,82 [1,11; 2,98]	0,7 [0,54; 0,89]	0,9 [0,63; 1,27]	0,94 [0,63; 1,41]	0,89 [0,61; 1,3]		1,05 [0,73; 1,49]	1,12 [0,67; 1,85]
DMF	1,05 [0,7; 1,57]	1,74 [1,05; 2,87]	0,67 [0,51; 0,86]	0,86 [0,62; 1,19]	0,9 [0,6; 1,36]	0,86 [0,59; 1,23]	0,96 [0,67; 1,36]		1,07 [0,64; 1,79]
PEGIFN	0,98 [0,57; 1,69]	1,63 [0,88; 3,02]	0,62 [0,4; 0,97]	0,8 [0,48; 1,34]	0,84 [0,49; 1,46]	0,8 [0,47; 1,35]	0,89 [0,54; 1,49]	0,93 [0,56; 1,56]	

**Tabela 32.**  
Wyniki porównania metodą MTC- model losowy

	IFN1ASC	OCR	PLC	GA20	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN
IFN1ASC		1,66 [1,17; 2,38]	0,63 [0,43; 0,91]	0,81 [0,51; 1,33]	0,85 [0,58; 1,27]	0,81 [0,49; 1,38]	0,9 [0,55; 1,48]	0,94 [0,57; 1,54]	1,01 [0,53; 1,92]
OCR	0,6 [0,42; 0,85]		0,38 [0,22; 0,63]	0,49 [0,27; 0,91]	0,51 [0,3; 0,87]	0,49 [0,26; 0,92]	0,54 [0,29; 0,99]	0,57 [0,31; 1,03]	0,61 [0,29; 1,25]
PLC	1,59 [1,09; 2,33]	2,64 [1,59; 4,5]		1,3 [0,97; 1,76]	1,36 [0,93; 1,99]	1,3 [0,92; 1,87]	1,44 [1,05; 1,96]	1,5 [1,09; 2,06]	1,6 [0,96; 2,71]
GA20	1,23 [0,75; 1,96]	2,03 [1,1; 3,73]	0,77 [0,57; 1,03]		1,05 [0,64; 1,68]	1 [0,72; 1,38]	1,11 [0,71; 1,68]	1,16 [0,77; 1,7]	1,23 [0,67; 2,24]
IFN1AIM	1,17 [0,79; 1,73]	1,94 [1,15; 3,32]	0,74 [0,5; 1,08]	0,95 [0,6; 1,57]		0,95 [0,57; 1,62]	1,06 [0,65; 1,72]	1,1 [0,67; 1,8]	1,18 [0,62; 2,25]
IFN1BSC	1,23 [0,73; 2,05]	2,04 [1,08; 3,82]	0,77 [0,53; 1,09]	1 [0,72; 1,39]	1,05 [0,62; 1,74]		1,11 [0,68; 1,76]	1,16 [0,73; 1,8]	1,23 [0,65; 2,31]
TERI	1,11 [0,68; 1,83]	1,84 [1,01; 3,41]	0,7 [0,51; 0,95]	0,9 [0,59; 1,41]	0,95 [0,58; 1,54]	0,9 [0,57; 1,46]		1,04 [0,67; 1,63]	1,11 [0,61; 2,06]
DMF	1,06 [0,65; 1,74]	1,77 [0,97; 3,26]	0,67 [0,49; 0,92]	0,87 [0,59; 1,29]	0,91 [0,55; 1,48]	0,86 [0,56; 1,37]	0,96 [0,61; 1,49]		1,07 [0,58; 1,97]
PEGIFN	0,99 [0,52; 1,89]	1,65 [0,8; 3,46]	0,63 [0,37; 1,05]	0,81 [0,45; 1,49]	0,85 [0,44; 1,61]	0,81 [0,43; 1,53]	0,9 [0,49; 1,64]	0,94 [0,51; 1,72]	

**D.1.3.4 CDP24****Tabela 33.**  
**Wyniki porównania metodą MTC- model stały**

	IFN1ASC	OCR	PLC	GA20	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN
IFN1ASC		1,66 [1,19; 2,34]	0,79 [0,51; 1,24]	1,03 [0,71; 1,49]	1,12 [0,75; 1,67]	2,51 [1,23; 5,09]	1 [0,58; 1,72]	1,14 [0,68; 1,92]	1,72 [0,84; 3,55]
OCR	0,6 [0,43; 0,84]		0,47 [0,27; 0,83]	0,62 [0,37; 1,02]	0,67 [0,4; 1,14]	1,51 [0,69; 3,3]	0,6 [0,32; 1,13]	0,69 [0,37; 1,28]	1,04 [0,47; 2,3]
PLC	1,27 [0,81; 1,97]	2,11 [1,2; 3,69]		1,3 [0,95; 1,78]	1,42 [1,08; 1,86]	3,18 [1,67; 6,02]	1,27 [0,94; 1,71]	1,45 [1,06; 1,97]	2,18 [1,23; 3,85]
GA20	0,97 [0,67; 1,41]	1,62 [0,98; 2,68]	0,77 [0,56; 1,06]		1,09 [0,82; 1,45]	2,45 [1,28; 4,66]	0,97 [0,63; 1,5]	1,11 [0,74; 1,67]	1,68 [0,87; 3,22]
IFN1AIM	0,89 [0,6; 1,33]	1,48 [0,88; 2,51]	0,7 [0,54; 0,92]	0,92 [0,69; 1,22]		2,24 [1,25; 4]	0,89 [0,6; 1,33]	1,02 [0,69; 1,51]	1,53 [0,82; 2,89]
IFN1BSC	0,4 [0,2; 0,81]	0,66 [0,3; 1,46]	0,31 [0,17; 0,6]	0,41 [0,21; 0,78]	0,45 [0,25; 0,8]		0,4 [0,2; 0,81]	0,46 [0,23; 0,92]	0,69 [0,29; 1,63]
TERI	1 [0,58; 1,71]	1,66 [0,88; 3,13]	0,79 [0,59; 1,06]	1,03 [0,67; 1,58]	1,12 [0,75; 1,67]	2,51 [1,23; 5,07]		1,14 [0,75; 1,75]	1,72 [0,9; 3,27]
DMF	0,87 [0,52; 1,47]	1,45 [0,78; 2,7]	0,69 [0,51; 0,94]	0,9 [0,6; 1,35]	0,98 [0,66; 1,45]	2,2 [1,08; 4,42]	0,88 [0,57; 1,34]		1,51 [0,79; 2,88]
PEGIFN	0,58 [0,28; 1,2]	0,97 [0,43; 2,14]	0,46 [0,26; 0,81]	0,6 [0,31; 1,14]	0,65 [0,35; 1,22]	1,46 [0,61; 3,42]	0,58 [0,31; 1,11]	0,66 [0,35; 1,27]	

**Tabela 34.**  
**Wyniki porównania metodą MTC- model losowy**

	IFN1ASC	OCR	PLC	GA20	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN
IFN1ASC		1,67 [1,05; 2,65]	0,77 [0,41; 1,4]	1,01 [0,59; 1,66]	1,09 [0,62; 1,81]	2,44 [0,96; 5,84]	0,98 [0,45; 2,02]	1,13 [0,55; 2,29]	1,69 [0,64; 4,29]
OCR	0,6 [0,38; 0,95]		0,46 [0,21; 0,99]	0,61 [0,3; 1,2]	0,65 [0,31; 1,29]	1,47 [0,51; 3,92]	0,59 [0,24; 1,38]	0,68 [0,29; 1,59]	1,02 [0,34; 2,85]
PLC	1,3 [0,72; 2,44]	2,15 [1,01; 4,74]		1,31 [0,84; 2,06]	1,41 [0,95; 2,07]	3,15 [1,36; 7,17]	1,26 [0,81; 1,95]	1,47 [0,96; 2,32]	2,18 [1,06; 4,53]

	IFN1ASC	OCR	PLC	GA20	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN
GA20	0,99 [0,6; 1,68]	1,64 [0,83; 3,36]	0,76 [0,48; 1,2]		1,08 [0,7; 1,61]	2,41 [1,03; 5,46]	0,97 [0,51; 1,79]	1,12 [0,65; 1,98]	1,67 [0,71; 3,92]
IFN1AIM	0,92 [0,55; 1,61]	1,53 [0,77; 3,18]	0,71 [0,48; 1,05]	0,93 [0,62; 1,43]		2,24 [1,07; 4,65]	0,9 [0,5; 1,61]	1,04 [0,61; 1,86]	1,55 [0,68; 3,56]
IFN1BSC	0,41 [0,17; 1,04]	0,68 [0,25; 1,96]	0,32 [0,14; 0,74]	0,42 [0,18; 0,97]	0,45 [0,22; 0,93]		0,4 [0,16; 1,03]	0,47 [0,19; 1,19]	0,7 [0,23; 2,07]
TERI	1,02 [0,49; 2,22]	1,7 [0,72; 4,21]	0,79 [0,51; 1,23]	1,03 [0,56; 1,97]	1,12 [0,62; 1,99]	2,49 [0,97; 6,33]		1,16 [0,64; 2,2]	1,73 [0,74; 4,05]
DMF	0,88 [0,44; 1,81]	1,47 [0,63; 3,48]	0,68 [0,43; 1,04]	0,89 [0,5; 1,54]	0,96 [0,54; 1,64]	2,14 [0,84; 5,22]	0,86 [0,45; 1,57]		1,49 [0,63; 3,43]
PEGIFN	0,59 [0,23; 1,56]	0,98 [0,35; 2,91]	0,46 [0,22; 0,95]	0,6 [0,25; 1,41]	0,65 [0,28; 1,46]	1,44 [0,48; 4,29]	0,58 [0,25; 1,34]	0,67 [0,29; 1,59]	

### D.1.3.5 SAE ogółem

Tabela 35.  
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
IFN1ASC		1,29 [0,9; 1,86]	1,22 [0,8; 1,88]	0,92 [0,58; 1,48]	1,11 [0,71; 1,75]	1,41 [0,81; 2,45]	0,84 [0,5; 1,44]	1,18 [0,72; 1,97]	1,38 [0,76; 2,53]	0,94 [0,45; 1,9]
OCR	0,78 [0,54; 1,11]		0,95 [0,54; 1,66]	0,72 [0,4; 1,3]	0,86 [0,48; 1,54]	1,09 [0,56; 2,11]	0,65 [0,35; 1,25]	0,92 [0,49; 1,71]	1,07 [0,53; 2,16]	0,73 [0,32; 1,61]
GA20	0,82 [0,53; 1,25]	1,05 [0,6; 1,84]		0,76 [0,56; 1,02]	0,91 [0,63; 1,3]	1,15 [0,81; 1,63]	0,69 [0,46; 1,04]	0,97 [0,69; 1,35]	1,13 [0,7; 1,83]	0,77 [0,41; 1,41]
PLC	1,08 [0,67; 1,73]	1,4 [0,77; 2,52]	1,32 [0,98; 1,79]		1,2 [0,83; 1,76]	1,53 [0,96; 2,42]	0,91 [0,68; 1,23]	1,28 [1; 1,65]	1,49 [1,03; 2,18]	1,02 [0,58; 1,72]
IFN1AIM	0,9 [0,57; 1,41]	1,16 [0,65; 2,07]	1,1 [0,77; 1,58]	0,83 [0,57; 1,21]		1,27 [0,77; 2,09]	0,76 [0,48; 1,21]	1,06 [0,7; 1,63]	1,24 [0,73; 2,12]	0,84 [0,43; 1,61]
IFN1BSC	0,71 [0,41; 1,23]	0,91 [0,47; 1,77]	0,87 [0,61; 1,23]	0,66 [0,41; 1,04]	0,79 [0,48; 1,3]		0,6 [0,35; 1,03]	0,84 [0,52; 1,36]	0,98 [0,54; 1,78]	0,67 [0,32; 1,34]
TERI	1,19 [0,69; 2,01]	1,53 [0,8; 2,89]	1,45 [0,96; 2,19]	1,09 [0,81; 1,47]	1,31 [0,83; 2,1]	1,67 [0,97; 2,85]		1,4 [0,96; 2,06]	1,63 [1,01; 2,64]	1,11 [0,59; 2,03]

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
DMF	0,85 [0,51; 1,39]	1,09 [0,58; 2,02]	1,03 [0,74; 1,44]	0,78 [0,61; 1]	0,94 [0,61; 1,44]	1,19 [0,73; 1,92]	0,71 [0,49; 1,05]		1,16 [0,74; 1,83]	0,79 [0,43; 1,42]
PEGIFN	0,73 [0,4; 1,32]	0,94 [0,46; 1,88]	0,89 [0,55; 1,43]	0,67 [0,46; 0,97]	0,81 [0,47; 1,37]	1,02 [0,56; 1,85]	0,61 [0,38; 0,99]	0,86 [0,55; 1,34]		0,68 [0,35; 1,29]
GA40	1,07 [0,53; 2,2]	1,38 [0,62; 3,1]	1,3 [0,71; 2,45]	0,98 [0,58; 1,72]	1,19 [0,62; 2,32]	1,5 [0,74; 3,08]	0,9 [0,49; 1,69]	1,26 [0,7; 2,32]	1,47 [0,77; 2,87]	

**Tabela 36.**  
**Wyniki porównania metodą MTC- model losowy**

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
IFN1ASC		1,28 [0,83; 2,03]	1,24 [0,74; 2,05]	0,95 [0,54; 1,7]	1,13 [0,66; 1,93]	1,42 [0,7; 2,95]	0,87 [0,47; 1,69]	1,22 [0,65; 2,3]	1,41 [0,67; 3,18]	0,96 [0,41; 2,31]
OCR	0,78 [0,49; 1,21]		0,96 [0,49; 1,86]	0,74 [0,36; 1,54]	0,87 [0,44; 1,76]	1,1 [0,47; 2,58]	0,68 [0,32; 1,51]	0,94 [0,45; 2,06]	1,1 [0,46; 2,74]	0,75 [0,29; 1,98]
GA20	0,81 [0,49; 1,36]	1,05 [0,54; 2,04]		0,77 [0,52; 1,18]	0,91 [0,59; 1,43]	1,15 [0,69; 1,93]	0,71 [0,42; 1,27]	0,98 [0,63; 1,59]	1,14 [0,6; 2,31]	0,78 [0,36; 1,72]
PLC	1,05 [0,59; 1,84]	1,35 [0,65; 2,76]	1,3 [0,85; 1,92]		1,19 [0,73; 1,86]	1,51 [0,76; 2,82]	0,92 [0,63; 1,38]	1,28 [0,88; 1,83]	1,49 [0,88; 2,56]	1,02 [0,52; 1,96]
IFN1AIM	0,89 [0,52; 1,52]	1,14 [0,57; 2,29]	1,1 [0,7; 1,69]	0,84 [0,54; 1,37]		1,27 [0,63; 2,46]	0,78 [0,44; 1,43]	1,08 [0,63; 1,89]	1,26 [0,63; 2,6]	0,85 [0,38; 1,94]
IFN1BSC	0,7 [0,34; 1,43]	0,91 [0,39; 2,11]	0,87 [0,52; 1,45]	0,66 [0,35; 1,32]	0,79 [0,41; 1,57]		0,61 [0,3; 1,36]	0,85 [0,44; 1,74]	0,99 [0,43; 2,38]	0,67 [0,27; 1,74]
TERI	1,15 [0,59; 2,13]	1,47 [0,66; 3,12]	1,42 [0,79; 2,36]	1,09 [0,73; 1,59]	1,29 [0,7; 2,27]	1,63 [0,74; 3,32]		1,39 [0,81; 2,3]	1,62 [0,83; 3,12]	1,1 [0,5; 2,33]
DMF	0,82 [0,43; 1,53]	1,06 [0,49; 2,24]	1,02 [0,63; 1,58]	0,78 [0,55; 1,13]	0,93 [0,53; 1,58]	1,18 [0,58; 2,29]	0,72 [0,43; 1,24]		1,16 [0,62; 2,25]	0,79 [0,37; 1,7]
PEGIFN	0,71 [0,31; 1,5]	0,91 [0,37; 2,17]	0,87 [0,43; 1,66]	0,67 [0,39; 1,14]	0,8 [0,38; 1,58]	1,01 [0,42; 2,3]	0,62 [0,32; 1,2]	0,86 [0,45; 1,62]		0,68 [0,28; 1,58]
GA40	1,04 [0,43; 2,47]	1,33 [0,5; 3,5]	1,28 [0,58; 2,78]	0,98 [0,51; 1,94]	1,17 [0,52; 2,62]	1,48 [0,58; 3,74]	0,91 [0,43; 1,99]	1,26 [0,59; 2,7]	1,47 [0,63; 3,52]	

## D.1.3.6 Zaprzestanie terapii z powodu AE

Tabela 37.  
Wyniki porównania metodą MTC- model stały

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
IFN1ASC		1,78 [1,12; 2,87]	1,66 [1,05; 2,63]	2,31 [1,48; 3,6]	1,51 [0,91; 2,5]	0,99 [0,43; 2,19]	1,33 [0,83; 2,17]	1,74 [1,05; 2,9]	0,61 [0,22; 1,54]	0,92 [0,31; 2,37]
OCR	0,56 [0,35; 0,89]		0,93 [0,48; 1,78]	1,3 [0,68; 2,47]	0,85 [0,42; 1,68]	0,56 [0,21; 1,4]	0,75 [0,38; 1,46]	0,98 [0,49; 1,95]	0,34 [0,11; 0,97]	0,51 [0,16; 1,49]
GA20	0,6 [0,38; 0,95]	1,07 [0,56; 2,07]		1,39 [0,98; 1,98]	0,91 [0,55; 1,5]	0,6 [0,28; 1,21]	0,8 [0,51; 1,27]	1,05 [0,72; 1,53]	0,37 [0,13; 0,89]	0,55 [0,19; 1,38]
PLC	0,43 [0,28; 0,68]	0,77 [0,4; 1,48]	0,72 [0,51; 1,02]		0,65 [0,42; 1,01]	0,43 [0,2; 0,88]	0,58 [0,42; 0,8]	0,75 [0,56; 1,01]	0,27 [0,1; 0,6]	0,4 [0,15; 0,92]
IFN1AIM	0,66 [0,4; 1,1]	1,18 [0,59; 2,36]	1,1 [0,66; 1,82]	1,53 [0,99; 2,39]		0,66 [0,29; 1,43]	0,88 [0,52; 1,5]	1,16 [0,69; 1,93]	0,41 [0,14; 1,03]	0,61 [0,2; 1,57]
IFN1BSC	1,01 [0,46; 2,32]	1,8 [0,72; 4,69]	1,67 [0,82; 3,6]	2,33 [1,14; 5,01]	1,52 [0,7; 3,45]		1,34 [0,62; 3,07]	1,76 [0,83; 3,9]	0,62 [0,19; 1,9]	0,92 [0,27; 2,89]
TERI	0,75 [0,46; 1,21]	1,34 [0,68; 2,63]	1,24 [0,79; 1,96]	1,73 [1,25; 2,4]	1,13 [0,66; 1,91]	0,74 [0,33; 1,62]		1,31 [0,85; 2,02]	0,46 [0,17; 1,1]	0,69 [0,24; 1,69]
DMF	0,57 [0,35; 0,95]	1,02 [0,51; 2,04]	0,95 [0,65; 1,39]	1,32 [0,99; 1,78]	0,87 [0,52; 1,45]	0,57 [0,26; 1,21]	0,77 [0,5; 1,18]		0,35 [0,13; 0,84]	0,53 [0,19; 1,28]
PEGIFN	1,63 [0,65; 4,62]	2,92 [1,04; 9,04]	2,7 [1,12; 7,41]	3,76 [1,67; 9,75]	2,46 [0,97; 6,95]	1,62 [0,53; 5,27]	2,18 [0,91; 5,92]	2,84 [1,2; 7,65]		1,5 [0,41; 5,26]
GA40	1,09 [0,42; 3,27]	1,95 [0,67; 6,38]	1,8 [0,73; 5,22]	2,5 [1,09; 6,86]	1,65 [0,64; 4,88]	1,08 [0,35; 3,7]	1,45 [0,59; 4,17]	1,9 [0,78; 5,39]	0,67 [0,19; 2,42]	

**Tabela 38.**  
**Wyniki porównania metodą MTC- model losowy**

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN	GA40
IFN1ASC		1,79 [0,81; 4,05]	1,55 [0,72; 3,23]	2,56 [1,33; 5,69]	1,58 [0,75; 3,6]	0,9 [0,29; 2,56]	1,52 [0,72; 3,72]	1,84 [0,75; 4,96]	0,68 [0,17; 2,99]	1,01 [0,24; 4,57]
OCR	0,56 [0,25; 1,24]		0,87 [0,28; 2,55]	1,43 [0,52; 4,53]	0,88 [0,3; 2,83]	0,5 [0,12; 1,86]	0,85 [0,29; 2,88]	1,02 [0,31; 3,7]	0,38 [0,08; 2,06]	0,56 [0,11; 3,15]
GA20	0,64 [0,31; 1,39]	1,15 [0,39; 3,53]		1,65 [0,94; 3,44]	1,02 [0,49; 2,34]	0,58 [0,21; 1,45]	0,98 [0,45; 2,56]	1,18 [0,56; 2,85]	0,44 [0,11; 1,9]	0,65 [0,16; 2,88]
PLC	0,39 [0,18; 0,75]	0,7 [0,22; 1,94]	0,61 [0,29; 1,07]		0,62 [0,3; 1,19]	0,35 [0,12; 0,87]	0,59 [0,31; 1,15]	0,72 [0,34; 1,39]	0,27 [0,07; 0,9]	0,4 [0,1; 1,37]
IFN1AIM	0,63 [0,28; 1,34]	1,13 [0,35; 3,38]	0,98 [0,43; 2,04]	1,62 [0,84; 3,35]		0,57 [0,18; 1,53]	0,97 [0,41; 2,46]	1,17 [0,46; 2,98]	0,43 [0,1; 1,79]	0,64 [0,15; 2,74]
IFN1BSC	1,11 [0,39; 3,48]	1,98 [0,54; 8,16]	1,71 [0,69; 4,66]	2,87 [1,15; 8,57]	1,76 [0,65; 5,46]		1,69 [0,59; 6,06]	2,04 [0,71; 7,07]	0,75 [0,16; 4,12]	1,13 [0,24; 6,18]
TERI	0,66 [0,27; 1,39]	1,18 [0,35; 3,48]	1,02 [0,39; 2,22]	1,69 [0,87; 3,25]	1,04 [0,41; 2,46]	0,59 [0,17; 1,7]		1,21 [0,45; 2,99]	0,45 [0,11; 1,78]	0,66 [0,15; 2,73]
DMF	0,54 [0,2; 1,34]	0,98 [0,27; 3,25]	0,85 [0,35; 1,79]	1,39 [0,72; 2,9]	0,86 [0,34; 2,18]	0,49 [0,14; 1,42]	0,82 [0,33; 2,21]		0,37 [0,09; 1,56]	0,55 [0,13; 2,34]
PEGIFN	1,47 [0,33; 5,97]	2,63 [0,49; 13,15]	2,28 [0,53; 8,93]	3,76 [1,11; 13,74]	2,32 [0,56; 9,71]	1,33 [0,24; 6,08]	2,23 [0,56; 9,46]	2,7 [0,64; 11,3]		1,48 [0,24; 8,95]
GA40	0,99 [0,22; 4,25]	1,78 [0,32; 9,13]	1,53 [0,35; 6,34]	2,52 [0,73; 9,62]	1,56 [0,36; 6,77]	0,89 [0,16; 4,25]	1,51 [0,37; 6,59]	1,8 [0,43; 7,94]	0,68 [0,11; 4,09]	

**D.1.3.7 Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny****Tabela 39.**  
**Wyniki porównania metodą MTC- model stały**

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN
IFN1ASC		1,85 [1,42; 2,43]	1,76 [1,3; 2,39]	1,36 [0,99; 1,87]	1,12 [0,71; 1,77]	2,19 [1,48; 3,25]	1,39 [0,98; 1,98]	1,62 [1,13; 2,31]	0,77 [0,46; 1,28]
OCR	0,54 [0,41; 0,71]		0,95 [0,63; 1,43]	0,73 [0,48; 1,11]	0,6 [0,36; 1,03]	1,18 [0,73; 1,91]	0,75 [0,48; 1,17]	0,87 [0,56; 1,37]	0,42 [0,23; 0,74]
GA20	0,57 [0,42; 0,77]	1,05 [0,7; 1,58]		0,77 [0,61; 0,97]	0,64 [0,39; 1,02]	1,24 [0,93; 1,66]	0,79 [0,58; 1,07]	0,92 [0,7; 1,2]	0,44 [0,27; 0,69]
PLC	0,74 [0,54; 1,01]	1,36 [0,9; 2,07]	1,3 [1,03; 1,64]		0,83 [0,51; 1,32]	1,61 [1,16; 2,26]	1,03 [0,83; 1,27]	1,19 [0,97; 1,47]	0,57 [0,38; 0,84]
IFN1AIM	0,89 [0,56; 1,41]	1,65 [0,97; 2,81]	1,57 [0,98; 2,54]	1,21 [0,76; 1,95]		1,95 [1,18; 3,26]	1,24 [0,75; 2,07]	1,44 [0,87; 2,39]	0,69 [0,37; 1,28]
IFN1BSC	0,46 [0,31; 0,68]	0,84 [0,52; 1,36]	0,8 [0,6; 1,07]	0,62 [0,44; 0,87]	0,51 [0,31; 0,85]		0,64 [0,43; 0,94]	0,74 [0,51; 1,07]	0,35 [0,21; 0,59]
TERI	0,72 [0,5; 1,02]	1,33 [0,85; 2,08]	1,26 [0,93; 1,72]	0,98 [0,79; 1,21]	0,81 [0,48; 1,33]	1,57 [1,07; 2,32]		1,16 [0,87; 1,56]	0,55 [0,35; 0,87]
DMF	0,62 [0,43; 0,89]	1,15 [0,73; 1,79]	1,09 [0,83; 1,42]	0,84 [0,68; 1,03]	0,69 [0,42; 1,15]	1,36 [0,94; 1,96]	0,86 [0,64; 1,16]		0,48 [0,3; 0,75]
PEGIFN	1,29 [0,78; 2,17]	2,4 [1,35; 4,29]	2,28 [1,44; 3,64]	1,76 [1,19; 2,63]	1,45 [0,78; 2,71]	2,84 [1,69; 4,8]	1,8 [1,15; 2,84]	2,09 [1,34; 3,3]	

**Tabela 40.**  
**Wyniki porównania metodą MTC- model losowy**

	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN
IFN1ASC		1,85 [1,27; 2,7]	1,73 [1,15; 2,51]	1,39 [0,96; 2,1]	1,11 [0,65; 1,87]	2,1 [1,23; 3,39]	1,43 [0,94; 2,28]	1,63 [1,02; 2,66]	0,78 [0,41; 1,55]
OCR	0,54 [0,37; 0,79]		0,93 [0,53; 1,58]	0,75 [0,45; 1,32]	0,6 [0,31; 1,13]	1,14 [0,59; 2,09]	0,77 [0,44; 1,41]	0,88 [0,49; 1,64]	0,42 [0,2; 0,93]
GA20	0,58 [0,4; 0,87]	1,07 [0,63; 1,88]		0,8 [0,6; 1,16]	0,64 [0,37; 1,13]	1,22 [0,81; 1,79]	0,82 [0,56; 1,34]	0,94 [0,65; 1,45]	0,45 [0,25; 0,89]



	IFN1ASC	OCR	GA20	PLC	IFN1AIM	IFN1BSC	TERI	DMF	PEGIFN
PLC	0,72 [0,48; 1,04]	1,34 [0,76; 2,25]	1,25 [0,86; 1,66]		0,79 [0,46; 1,35]	1,52 [0,92; 2,28]	1,03 [0,75; 1,42]	1,18 [0,83; 1,6]	0,57 [0,33; 0,97]
IFN1AIM	0,9 [0,54; 1,54]	1,68 [0,88; 3,22]	1,57 [0,88; 2,68]	1,26 [0,74; 2,18]		1,91 [1,04; 3,38]	1,29 [0,72; 2,41]	1,48 [0,81; 2,72]	0,71 [0,34; 1,54]
IFN1BSC	0,48 [0,29; 0,81]	0,88 [0,48; 1,69]	0,82 [0,56; 1,24]	0,66 [0,44; 1,08]	0,52 [0,3; 0,96]		0,68 [0,42; 1,23]	0,77 [0,48; 1,35]	0,37 [0,19; 0,79]
TERI	0,7 [0,44; 1,06]	1,3 [0,71; 2,25]	1,21 [0,75; 1,79]	0,97 [0,71; 1,33]	0,77 [0,42; 1,38]	1,48 [0,82; 2,38]		1,14 [0,71; 1,76]	0,55 [0,29; 1,02]
DMF	0,61 [0,38; 0,99]	1,14 [0,61; 2,05]	1,06 [0,69; 1,54]	0,85 [0,63; 1,2]	0,68 [0,37; 1,24]	1,29 [0,74; 2,09]	0,88 [0,57; 1,4]		0,48 [0,26; 0,92]
PEGIFN	1,28 [0,64; 2,44]	2,36 [1,07; 4,98]	2,2 [1,12; 3,98]	1,76 [1,03; 3,05]	1,4 [0,65; 2,97]	2,69 [1,27; 5,16]	1,82 [0,98; 3,43]	2,08 [1,09; 3,86]	

## Aneks E. Porównanie pośrednie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

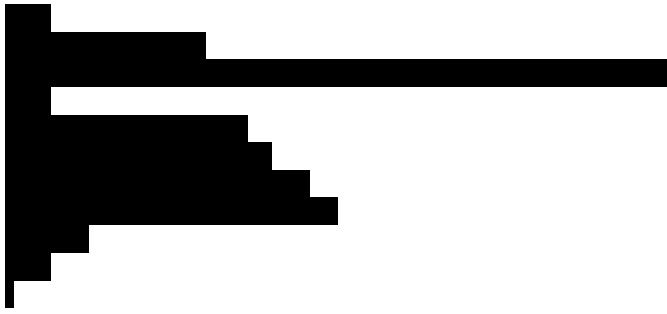
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## E.2. Dane wejściowe

### E.2.1. CDP12

no	treatment_name	sort
1	IFN1ASC	1
2	OCR	2
3	PLC	3
4	GA20	4
5	IFN1AIM	5
6	IFN1BSC	6
7	TERI	7
8	DMF	8
9	PEGIFN	9

#	Study name	t[,1]	t[,2]	t[,3]	y[,2]	y[,3]	se[,2]	se[,3]	na[]	V[]
1	ADVANCE	3	9	NA	-0.473374969679432	NA	0.225977429691185	NA	2	NA
2	BEYOND	6	4	NA	-0.0548392672444591	NA	0.148623802591868	NA	2	NA
3	BORNSTEIN 1987	3	4	NA	-1.07006061026166	NA	0.543132105986777	NA	2	NA

#	Study name	t[,1]	t[,2]	t[,3]	y[,2]	y[,3]	se[,2]	se[,3]	na[]	V[]
4	BRAVO	3	5	NA	-0.293583428511357	NA	0.193755675894086	NA	2	NA
5	COPOLYMER1	3	4	NA	-0.148707800188344	NA	0.264002496653078	NA	2	NA
6	DEFINE	3	8	NA	-0.480121309701669	NA	0.17390777671845	NA	2	NA
7	EVIDENCE	5	1	NA	-0.137350019114306	NA	0.207845487922126	NA	2	NA
8	IFNB MS	3	6	NA	-0.346226952249605	NA	0.205061099518024	NA	2	NA
9	OPERA I	1	2	NA	-0.549806394500847	NA	0.226758101450521	NA	2	NA
10	OPERA II	1	2	NA	-0.475441088321887	NA	0.200030346623896	NA	2	NA
11	PRISMS	3	1	NA	-0.469140374882885	NA	0.191239640516145	NA	2	NA
12	TEMPO	3	7	NA	-0.351901880374237	NA	0.164001363719147	NA	2	NA
13	TOWER	3	7	NA	-0.377511292139016	NA	0.192607802111743	NA	2	NA
14	CONFIRM	3	4	8	-0.0736123598782625	-0.239986580141613	0.198175050876682	0.211193820033189	3	0.01613

### E.2.2. CDP24

no	treatment_name	sort
1	IFN1ASC	1
2	OCR	2



no	treatment_name	sort
3	PLC	3
4	GA20	4
5	IFN1AIM	5
6	IFN1BSC	6
7	TERI	7
8	DMF	8
9	PEGIFN	9

#	Study name	t[,1]	t[,2]	t[,3]	y[,2]	y[,3]	se[,2]	se[,3]	na[]	V[]
1	ADVANCE	3	9	NA	-0.778897339641131	NA	0.289885871594632	NA	2	NA
2	BRAVO	3	5	NA	-0.311997160935814	NA	0.226033379256234	NA	2	NA
3	COMBIRX	5	4	NA	0.159137103677619	NA	0.189288964606882	NA	2	NA
4	DEFINE	3	8	NA	-0.26144910250013	NA	0.200243553523742	NA	2	NA
5	EVIDENCE	5	1	NA	-0.359232494272118	NA	0.297130635503228	NA	2	NA
6	INCOMIN	5	6	NA	-0.80471895621705	NA	0.296722145358592	NA	2	NA
7	MSCRG	3	5	NA	-0.551911996333821	NA	0.222248356590701	NA	2	NA
8	OPERA I	1	2	NA	-0.56505147787974	NA	0.262121522189893	NA	2	NA

#	Study name	t[,1]	t[,2]	t[,3]	y[,2]	y[,3]	se[,2]	se[,3]	na[]	V[]
9	OPERA II	1	2	NA	-0.468246719595837	NA	0.228593883815468	NA	2	NA
10	REGARD	1	4	NA	-0.305221867645457	NA	0.22929195146794	NA	2	NA
11	TEMPO	3	7	NA	-0.284492268969761	NA	0.198394022598982	NA	2	NA
12	TOWER	3	7	NA	-0.17052595366143	NA	0.234034643446358	NA	2	NA
13	CONFIRM	3	4	8	-0.137876750793254	-0.482346735551161	0.234673596919575	0.261176294792197	3	0.02128

### E.2.3. ARR

no	treatment_name	sort
1	IFN1ASC	1
2	OCR	2
3	GA20	3
4	PLC	4
5	IFN1AIM	5
6	IFN1BSC	6
7	TERI	7
8	DMF	8
9	PEGIFN	9

no	treatment_name	sort
10	GA40	10

#	Study name	t[,1]	t[,2]	t[,3]	e[,1]	e[,2]	e[,3]	r[,1]	r[,2]	r[,3]	na[]
1	ADVANCE	4	9	NA	500	512	NA	198.5	131.072	NA	2
2	BEYOND	6	3	NA	1776	890	NA	639.36	302.6	NA	2
3	Bo ko 2018	4	3	NA	28	122	NA	7	22	NA	2
4	BRAVO	4	5	NA	900	894	NA	306	232.44	NA	2
5	COMBIRX	5	3	NA	750	777	NA	120	85.47	NA	2
6	COPOLYMER1	4	3	NA	464	454	NA	389.76	267.86	NA	2
7	DEFINE	4	8	NA	816	820	NA	293.76	139.4	NA	2
8	EVIDENCE	5	1	NA	338	339	NA	219.7	183.06	NA	2
9	GALA	4	10	NA	461	943	NA	232.805	312.133	NA	2
10	IFNB MS	4	6	NA	615	620	NA	688.8	483.6	NA	2
11	INCOMIN	5	6	NA	184	192	NA	128.8	96	NA	2
12	MSCRG	4	5	NA	286	316	NA	234.52	211.72	NA	2
13	OPERA I	1	2	NA	822	820	NA	240.024	127.92	NA	2
14	OPERA II	1	2	NA	836	834	NA	242.44	129.27	NA	2

#	Study name	t[,1]	t[,2]	t[,3]	e[,1]	e[,2]	e[,3]	r[,1]	r[,2]	r[,3]	na[]
15	REGARD	1	3	NA	722	756	NA	231.6	219.24	NA	2
16	STEPIEN 2013	6	5	NA	54	60	NA	23.22	21	NA	2
17	TEMSO	4	7	NA	726	716	NA	392.04	264.92	NA	2
18	TENERE	1	7	NA	208	222	NA	45.76	57.72	NA	2
19	TOWER	4	7	NA	1228.67	1171.67	NA	614.33	374.93	NA	2
20	CALABRESE 2012	5	1	3	94	92	96	47	36.8	48	3
21	CONFIRM	4	3	8	726	700	718	290.4	203	157.96	3

#### E.2.4. Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby

no	treatment_name	sort
1	IFN1ASC	1
2	OCR	2
3	GA20	3
4	PLC	4
5	IFN1AIM	5
6	IFN1BSC	6

no	treatment_name	sort
7	TERI	7
8	DMF	8
9	PEGIFN	9
10	GA40	10

#	Study name	r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	t[,4]	t[,5]	na[]
1	ADVANCE	355	500	416	512	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	9	NA	NA	NA	2
2	BEYOND	515	888	263	445	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6	3	NA	NA	NA	2
3	Bornstein 1987	6	23	14	25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	3	NA	NA	NA	2
4	BRAVO	276	450	308	447	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5	NA	NA	NA	2
5	CombiRx	185	250	206	259	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	3	NA	NA	NA	2
6	COPOLYMER1MS	34	126	42	125	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	3	NA	NA	NA	2
7	DEFINE	220	408	299	410	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	8	NA	NA	NA	2
8	EVIDENCE	163	338	191	339	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	1	NA	NA	NA	2
9	GALA	302	461	726	943	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	10	NA	NA	NA	2
10	IFNB MS	17	123	27	124	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	6	NA	NA	NA	2
11	INCOMIN	33	92	49	96	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	6	NA	NA	NA	2

#	Study name	r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	t[,4]	t[,5]	na[]
12	MSCRG	23	87	32	85	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5	NA	NA	NA	2
13	OPERA I	245	366	303	377	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	NA	NA	NA	2
14	OPERA II	227	353	292	370	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	NA	NA	NA	2
15	PRISMS	30	187	59	184	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	1	NA	NA	NA	2
16	REGARD	239	386	234	378	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	3	NA	NA	NA	2
17	TEMPO	166	363	202	358	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	7	NA	NA	NA	2
18	TENERE	88	104	85	111	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	7	NA	NA	NA	2
19	TOWER	146	388	191	370	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	7	NA	NA	NA	2
20	Etemadifar 2006	6	30	17	30	13	30	NA	NA	NA	NA	5	1	6	NA	NA	3
21	CONFIRM	214	363	238	350	255	359	NA	NA	NA	NA	4	3	8	NA	NA	3

### E.2.5. SAE

no	treatment_name	sort
1	IFN1ASC	1
2	OCR	2

no	treatment_name	sort
3	GA20	3
4	PLC	4
5	IFN1AIM	5
6	IFN1BSC	6
7	TERI	7
8	DMF	8
9	PEGIFN	9
10	GA40	10

#	Study name	r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	t[,4]	t[,5]	na[]
1	ADVANCE	76	500	55	512	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	9	NA	NA	NA	2
2	BEYOND	100	888	57	445	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6	3	NA	NA	NA	2
3	BRAVO	36	449	25	442	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5	NA	NA	NA	2
4	CombiRX	38	250	30	259	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	3	NA	NA	NA	2
5	DEFINE	86	408	74	410	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	8	NA	NA	NA	2
6	EVIDENCE	18	338	21	339	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	1	NA	NA	NA	2

#	Study name	r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	t[,4]	t[,5]	na[]
7	GALA	21	461	42	943	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	10	NA	NA	NA	2
8	OPERA I	32	409	28	408	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	NA	NA	NA	2
9	OPERA II	40	417	29	417	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	NA	NA	NA	2
10	REGARD	29	381	27	375	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	3	NA	NA	NA	2
11	TEMPO	46	360	57	358	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	7	NA	NA	NA	2
12	TENERE	7	101	6	110	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	7	NA	NA	NA	2
13	TOWER	47	385	44	371	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	7	NA	NA	NA	2
14	Boiko 2018	1	31	8	124	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	3	NA	NA	NA	2
15	CONFIRM	79	363	60	351	61	359	NA	NA	NA	NA	4	3	8	NA	NA	3

### E.2.6. Zaprzestanie terapii z powodu AE

no	treatment_name	sort
1	IFN1ASC	1
2	OCR	2
3	GA20	3
4	PLC	4



no	treatment_name	sort
5	IFN1AIM	5
6	IFN1BSC	6
7	TERI	7
8	DMF	8
9	PEGIFN	9
10	GA40	10

#	Study name	r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	t[,4]	t[,5]	na[]
no	study_name	r1	n1	r2	n2	r3	n3	r4	n4	r5	n5	t1	t2	t3	t4	t5	na
1	ADVANCE	7	500	25	512	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	9	NA	NA	NA	2
2	BEYOND	13	888	8	445	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6	3	NA	NA	NA	2
3	Bornstein 1987	2.47916666666667	23.9583333333333	0.520833333333333	26.0416666666667	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	3	NA	NA	NA	2
4	BRAVO	19	450	26	447	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5	NA	NA	NA	2
5	CombiRX	4	250	6	259	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	3	NA	NA	NA	2
6	COPOLYMER1MS	1	126	5	125	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	3	NA	NA	NA	2
7	DEFINE	55	408	65	410	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	8	NA	NA	NA	2

#	Study name	r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	t[,4]	t[,5]	na[]
8	EVIDENCE	14	338	16	339	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	1	NA	NA	NA	2
9	GALA	6	461	29	943	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	10	NA	NA	NA	2
10	IFNB MS	2	123	10	124	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	6	NA	NA	NA	2
11	INCOMIN	1	92	5	96	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	6	NA	NA	NA	2
12	MSCRG	2	143	7	158	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5	NA	NA	NA	2
13	OPERA I	25	411	13	410	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	NA	NA	NA	2
14	OPERA II	25	418	16	417	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	NA	NA	NA	2
15	PRISMS	2	187	9	184	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	1	NA	NA	NA	2
16	REGARD	23	386	19	378	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	3	NA	NA	NA	2
17	TEMPO	29	363	38	358	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	7	NA	NA	NA	2
18	TENERE	22	104	12	111	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	7	NA	NA	NA	2
19	TOWER	26	388	58	370	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	7	NA	NA	NA	2
20	Etemadifar 2006	0.3333333333333333	30.666666666666667	0.3333333333333333	30.666666666666667	0.3333333333333333	30.666666666666667	NA	NA	NA	NA	5	1	6	NA	NA	3
21	CONFIRM	38	363	35	350	44	359	NA	NA	NA	NA	4	3	8	NA	NA	3

**E.2.7. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny**

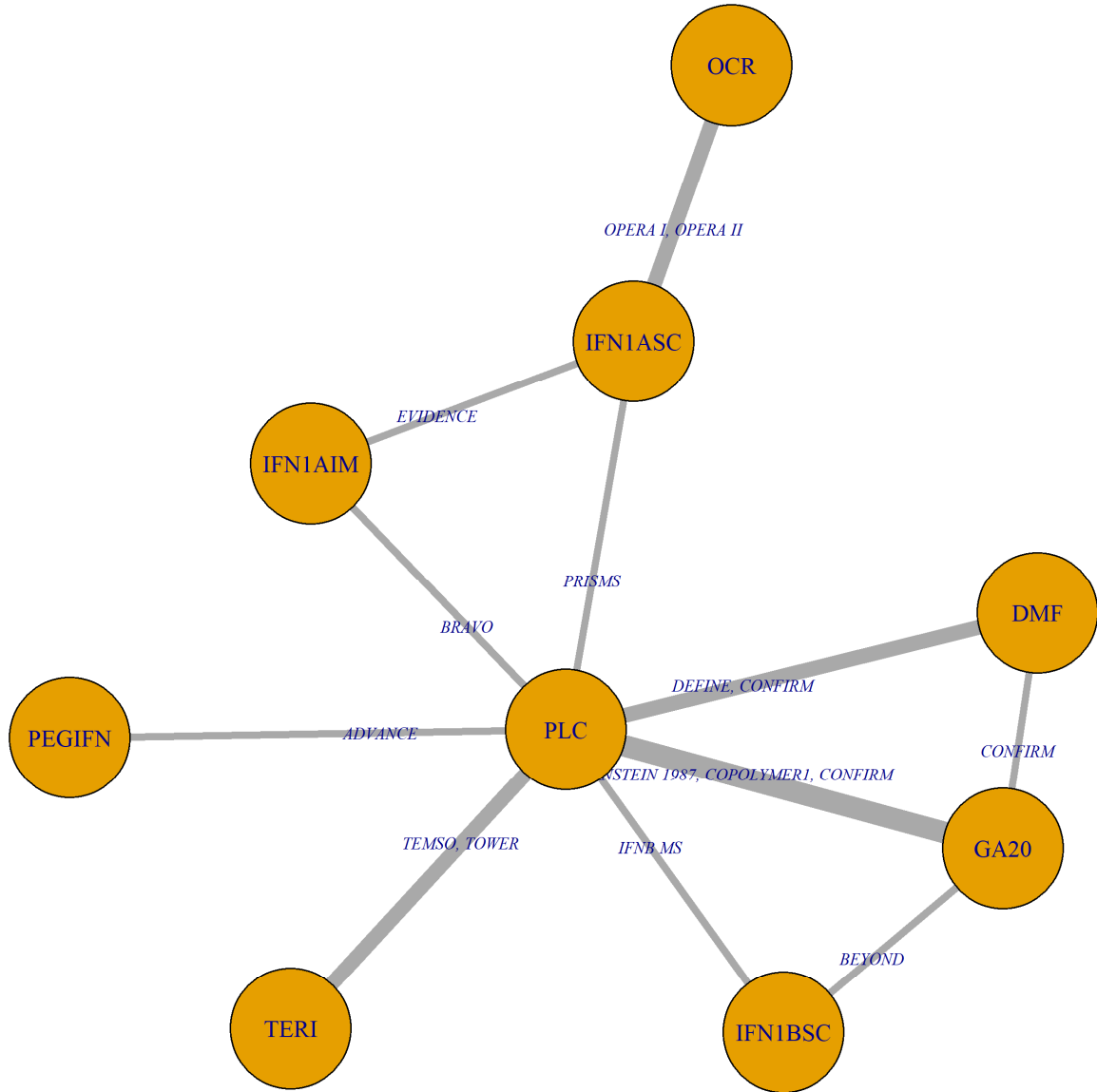
no	treatment_name	sort
1	IFN1ASC	1
2	OCR	2
3	GA20	3
4	PLC	4
5	IFN1AIM	5
6	IFN1BSC	6
7	TERI	7
8	DMF	8
9	PEGIFN	9

#	Study name	r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	t[,4]	t[,5]	na[]
1	ADVANCE	44	500	74	512	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	9	NA	NA	NA	2
2	BEYOND	104	888	71	445	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6	3	NA	NA	NA	2
3	COPOLYMER1MS	17	126	19	125	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	3	NA	NA	NA	2
4	DEFINE	143	408	126	410	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	8	NA	NA	NA	2
5	EVIDENCE	21	338	25	339	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	1	NA	NA	NA	2

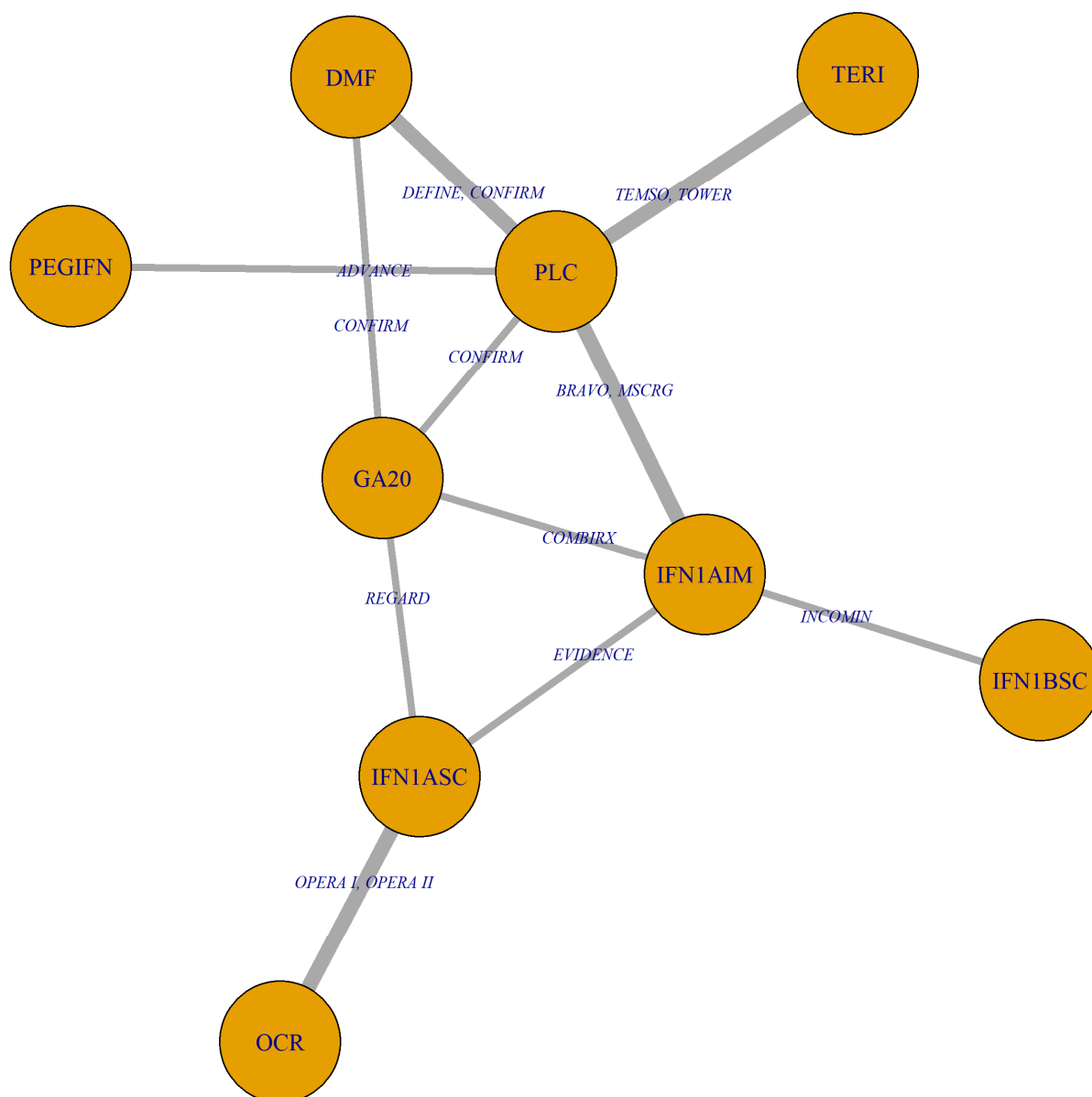
#	Study name	r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	t[,4]	t[,5]	na[]
6	IFNB MS	23	123	24	124	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	6	NA	NA	NA	2
7	INCOMIN	15	92	9	96	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	6	NA	NA	NA	2
8	MSCRG	9	143	14	158	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	5	NA	NA	NA	2
9	OPERA I	71	411	44	410	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	NA	NA	NA	2
10	OPERA II	98	418	57	417	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	NA	NA	NA	2
11	PRISMS	17	187	19	184	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	1	NA	NA	NA	2
12	REGARD	80	386	51	378	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	3	NA	NA	NA	2
13	TEMPO	104	363	95	358	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	7	NA	NA	NA	2
14	TENERE	30	104	22	111	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	7	NA	NA	NA	2
15	TOWER	125	388	126	370	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	7	NA	NA	NA	2
16	Boiko 2018	4.8	124	0.2	31	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	4	NA	NA	NA	2
17	CONFIRM	129	363	86	350	106	359	NA	NA	NA	NA	4	3	8	NA	NA	3

### E.3. Sieci porównań

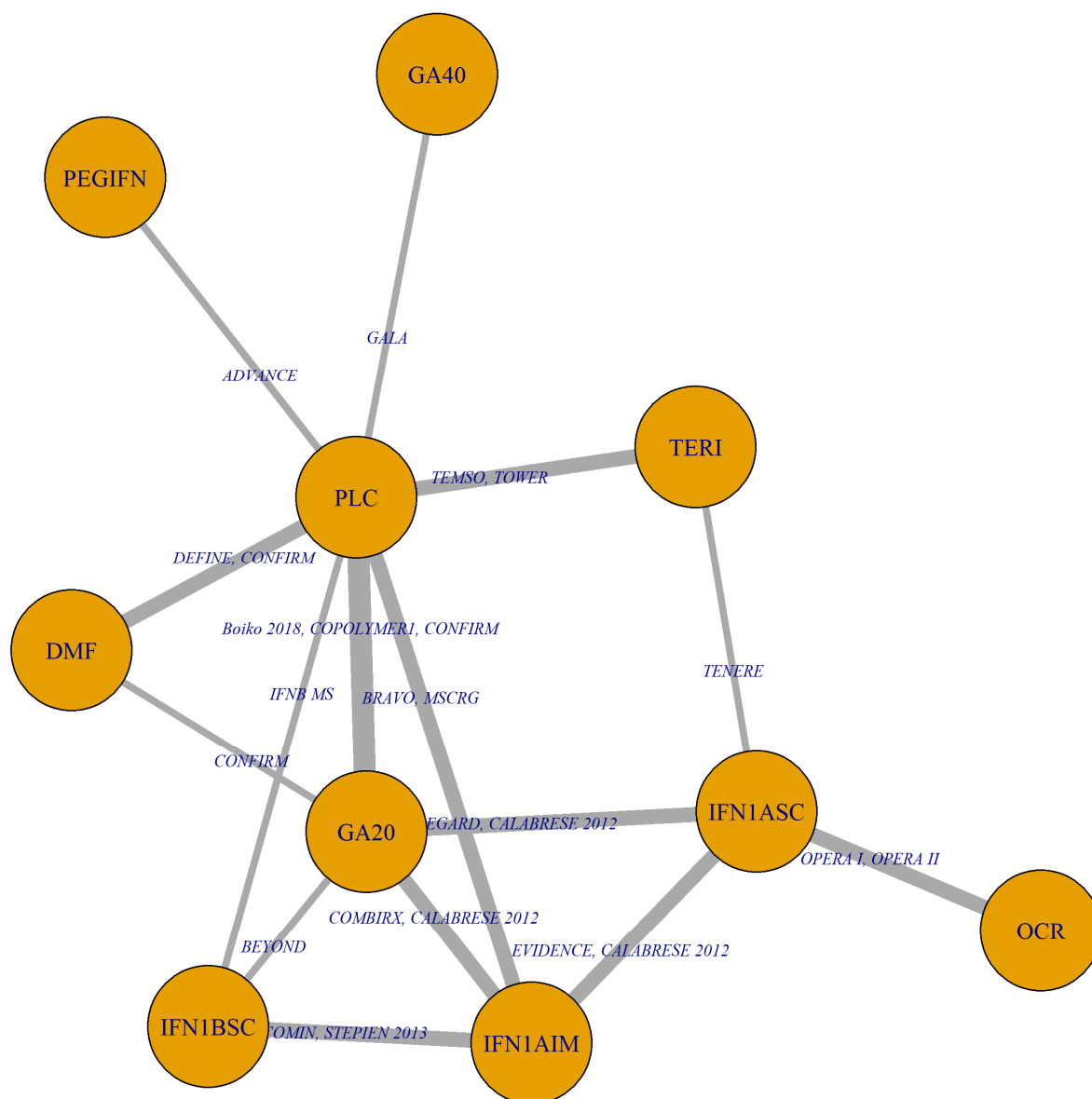
#### E.3.1. CDP12



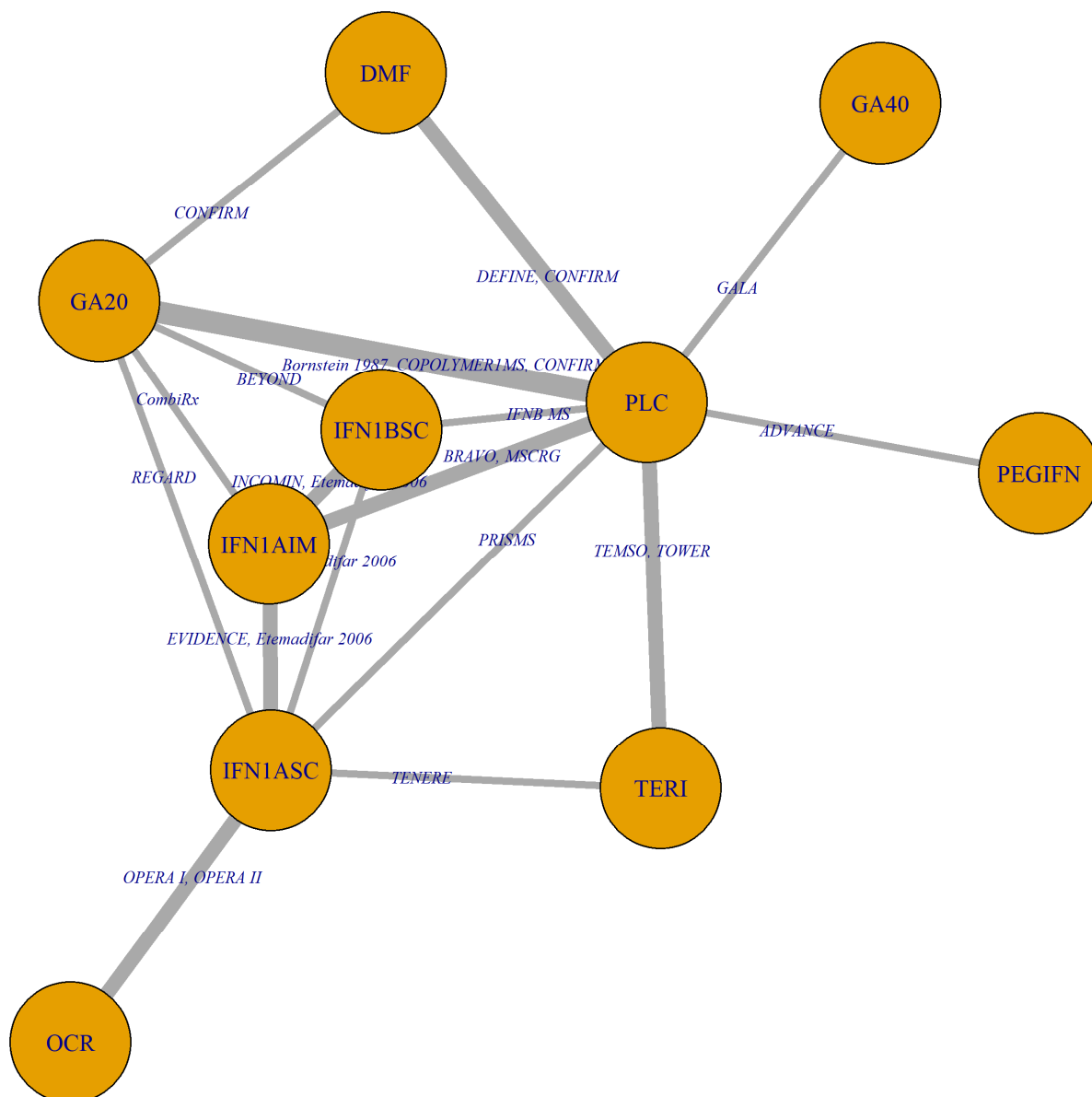
### E.3.2. CDP24



### E.3.3. ARR

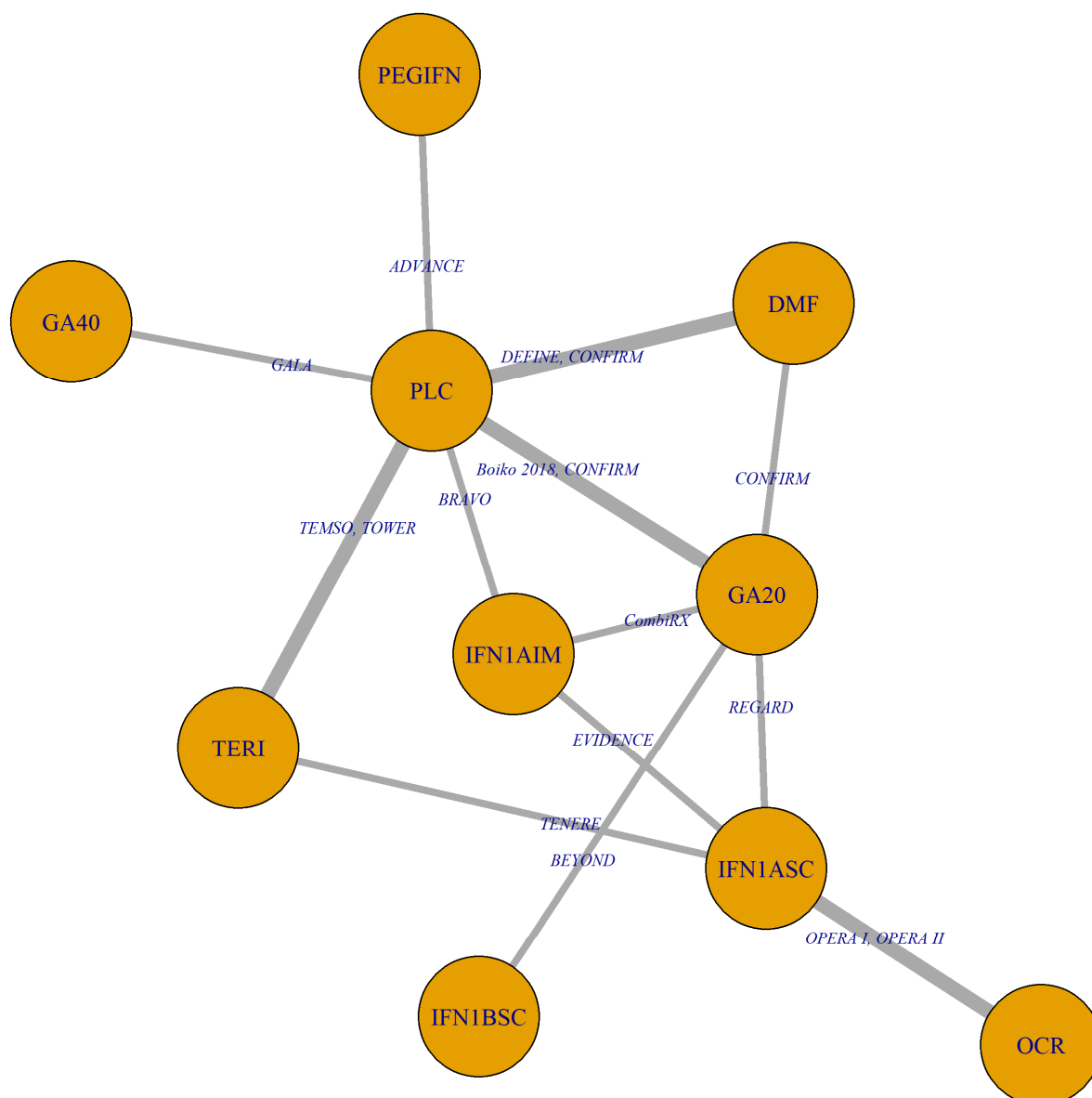


### E.3.4. Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby

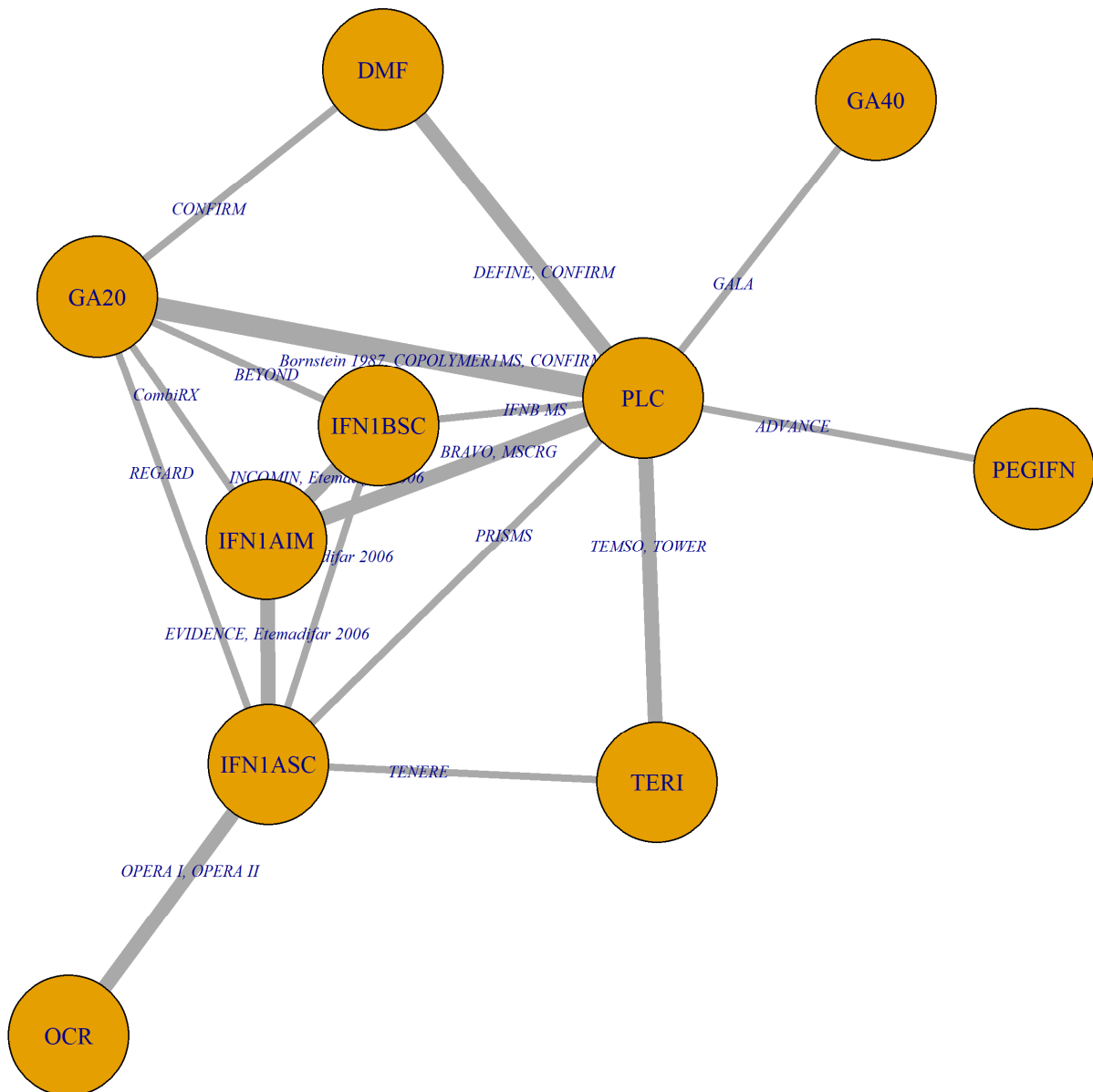




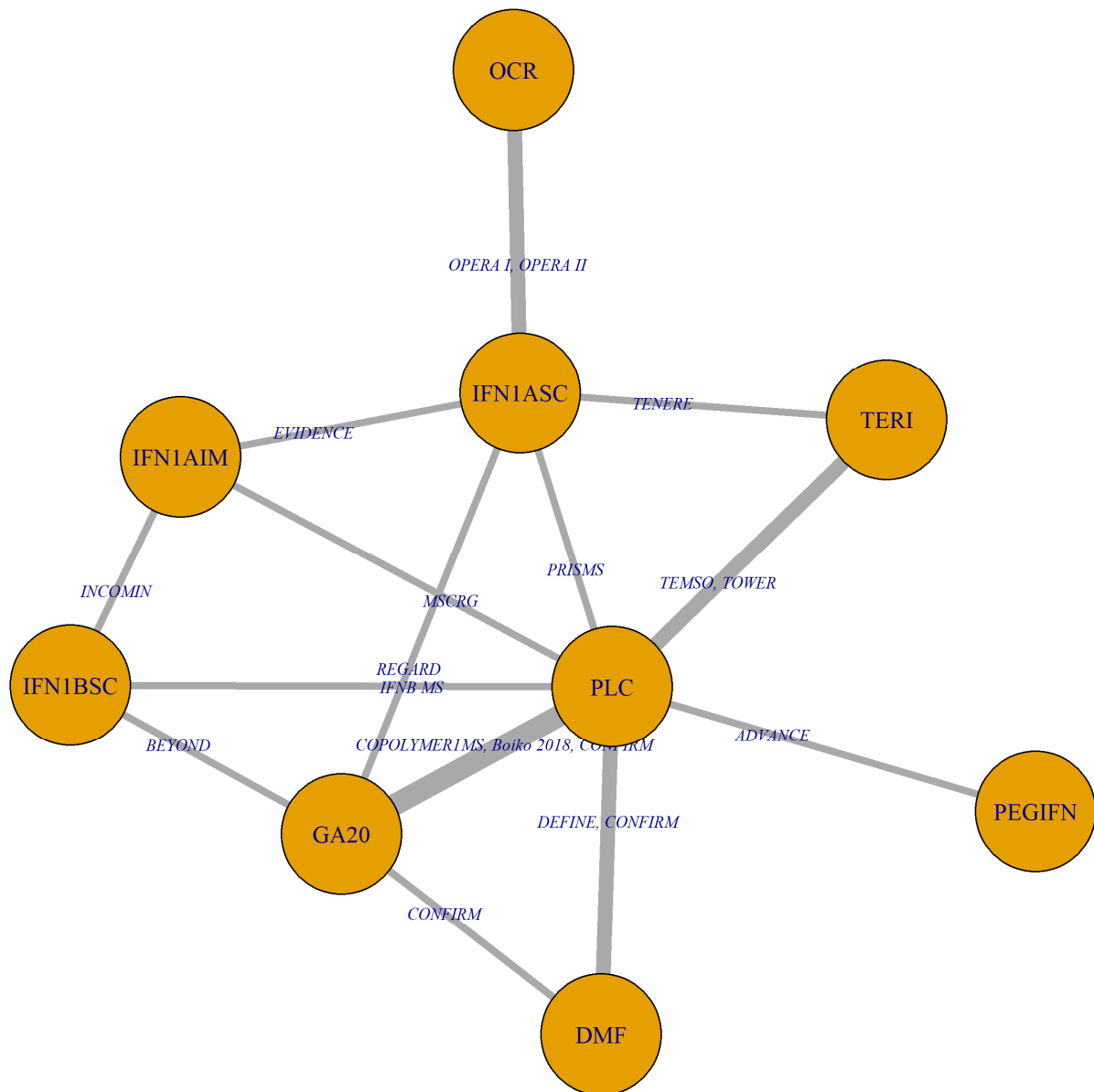
### E.3.5. SAE ogółem



### E.3.6. Zaprzestanie terapii z powodu AE



### E.3.7. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny



## Aneks F. Analiza uzupełniająca: badania kliniczne jednoramienne

### F.1. Charakterystyka badań jednoramiennych

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych jednoramiennych dotyczących OKR. Badania te ze względu na metodykę (nRCT) nie spełniły kryteriów włączenia do AKL. Przedstawienie tych badań ma stanowić uzupełnienie analizy klinicznej.

Do analizy włączono 3 kliniczne badania jednoramienne:

- CASTING [2–7],
- CHORDS [8–15]
- ENSEMBLE [4, 16–18].

We wszystkich badaniach uwzględniono dorosłych pacjentów (górną granicę wieku to 55 lat) z RRMS. Dwa badania (CHORDS i CASTING) uwzględniały zarówno pacjentów uprzednio leczonych jak i nieleczonych. W badaniu ENSEMBLE wszyscy pacjenci nie otrzymywali wcześniejszego leczenia. Liczebność populacji we wszystkich 3 badaniach wynosiła około 600 pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił od 32 do 37 lat. Badania CHORDS i CASTING obejmowały 96-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu ENSEMBLE czas obserwacji wynosił 192 tygodni. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wykorzystano skalę NICE [19]. Dwa pierwsze badania zostały ocenione w 8-punktowej skali NICE na 7 punktów (nie przyznano punktu za brak konsekwentnego włączania pacjentów), a badanie ENSEMBLE na 6 punktów (nie przyznano punktów za brak konsekwentnego włączania pacjentów i brak analizy w warstwach). Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy uzupełniającej przedstawiono poniżej (Tabela 43, Tabela 42).

**Tabela 41.**  
Badania jednoramienne dla OKR włączone do analizy dodatkowej

Badanie	Publikacje	Referencja
CASTING	Wiendl 2020a	[2]
	Wiendl 2020b	[7]
	Van Wijmeersch 2019	[3]
	Kister 2018	[4]
	Vermesch 2020	[5]
	Vermesch 2019	[6]
CHORDS	Leist 2018a	[8]
	Leist 2018b	[9]

Badanie	Publikacje	Referencja
	Leist 2019	[10]
	Weinstock Guttman 2020a	[11]
	Weinstock Guttman 2020b	[14]
	Weinstock Guttman 2020c	[12]
	Bernel 2019a	[13]
	Bernel 2019b	[15]
	Hartung 2020a	[16]
	Hartung 2020b	[18]
<b>ENSEMBLE</b>	Caroll 2019	[17]
	Kister 2018	[4]

**Tabela 42.**  
**Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych CASTING, CHORDS, ENSEMBLE**

Pytanie	CASTING	CHORDS	ENSEMBLE
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	0
<b>SUMA</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>6</b>

**Tabela 43.**  
**Charakterystyka badań jednoramiennych ujętych w analizie dodatkowej**

Charakterystyka	CASTING	CHORDS	ENSEMBLE
<b>METODYKA</b>			
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OKR w populacji pacjentów z RRMS, którzy uzyskali suboptymalną odpowiedź na wcześniej stosowane 1 lub 2 leków DMT	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OKR w populacji pacjentów z RRMS, którzy uzyskali suboptymalną odpowiedź na wcześniej stosowane leczenie DMT	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OKR w populacji pacjentów we wczesnym stadium RRMS
<b>Typ badania</b>	Kliniczne, jednoramienne	Kliniczne, jednoramienne	Kliniczne, jednoramienne
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	II D	II D	II D
<b>Kryteria włączenia</b>	Wiek 18–55 lat, Potwierdzenie RRMS o czasie trwania <10 lat EDSS 0–4 Suboptymalna odpowiedź na leczenie 1 lub 2 DMT	Wiek 18–55 lat, Potwierdzenie RRMS o czasie trwania ≤12 lat od pierwszego objawu MS Stosowanie przez ≥ 6 mies. 1–3 DMT Suboptymalna odpowiedź na leczenie DMT, zdefiniowana jako wystąpienie jednego z następujących warunków podczas przyjmowania stałej dawki tego samego DMT przez ≥6 miesięcy: - jeden lub więcej klinicznie stwierdzonych nawrotów lub, - ≥1 zmian Gd+ w obrazie T1 lub, ≥2 nowych lub powiększających się zmian T2 w MRI, U pacjentów otrzymujących stabilne dawki tego samego zatwierdzonego DMT przez ponad rok, jedno z powyższych musiało wystąpić w ciągu ostatnich 12 miesięcy leczenia tym DMT	Wiek 18–55 lat, Potwierdzenie RRMS (kryteria McDonalda 2010) o czasie trwania ≤3 lat EDSS 0–3,5 Wystąpienie 1 rzutu choroby lub obecność zmian T1 w ciągu ostatnich 12 miesięcy Brak wcześniejszego leczenia
<b>Kryteria wykluczenia</b>	bd	bd	bd
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	Pierwszorzędowy PK: Odsetek pacjentów z NEDA w 96 tygodniu stosowania OKR, (NEDA definiowany jako brak występowania rzutów choroby, brak CDP24, brak nowych zmian Gd+ w obrazie T1, brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2)	Pierwszorzędowy PK: Odsetek pacjentów bez zdarzeń związanych z aktywnością choroby w tym: rzutu zdefiniowanego w protokole, jako nowe lub pogarszające się objawy neurologiczne związane z MS, utrzymujące się przez >24 godziny, niezwiązane z czynnikami klinicznymi (np. gorączką) i bezpośrednio poprzedzone stabilnym lub poprawiającym się okresem neurologicznym trwającym ≥30 dni CDP24 ocenianej w skali EDSS, nowej zmiany GD+ w obrazie T1 nowej lub powiększającej się zmiany T2 w obrazie MRI Pozostałe PK: bezpieczeństwo	Pierwszorzędowy PK: Odsetek pacjentów bez zdarzeń związanych z aktywnością choroby w tym: rzutu zdefiniowanego w protokole, CDP24 ocenianej w skali EDSS, nowej zmiany GD+ w obrazie T1 nowej lub powiększającej się zmiany T2 w obrazie MRI Pozostałe PK: bezpieczeństwo
<b>Sponsor badania</b>	Hoffmann-La Roche	Genentech	Hoffmann-La Roche

Charakterystyka	CASTING	CHORDS	ENSEMBLE
<b>Lokalizacja</b>	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe
<b>Ocena w skali NICE</b>	7/8	7/8	6/8
<b>POPULACJA</b>			
<b>Liczebność grupy</b>	680	608	678
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	34,2 (8,6)	37,2 (8,6)	32,4 (9,1)
<b>Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)</b>	5,0 (2,7)	5,4 (3,3)	1,10 (0,84)
<b>Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)</b>	1,2 (0,9)	bd	1,31 (0,71)
<b>Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]</b>	Interferony: 29% DMF: 25% FIN: 19% GA: 17% TERI: 10% NAT: 1%	100%	0%
<b>Średnia punktacja w skali EDSS (SD)</b>	2,1 (1,1)	2,5 (1,3)	1,71 (0,95)
<b>Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]</b>	bd	bd	bd
<b>Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)</b>	bd	bd	bd
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Schemat leczenia</b>	OKR: infuzja dożylna w dawce 600mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300 mg, podana 1. i 15. dnia) do 96 tygodnia	OKR: infuzja dożylna w dawce 600mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300mg, podana 1. i 15. dnia) do 96 tygodnia	OKR: infuzja dożylna w dawce 600mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300mg, podana 1. i 15. dnia) do 192 tygodnia
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	96 tygodni stosowania OKR	96 tygodni stosowania OKR	192 tygodni stosowania OKR

## F.2. Analiza skuteczności

### F.2.1. Progresja niesprawności

We wszystkich 3 badaniach progresja niesprawności wyrażona w postaci odsetka pacjentów CDP24 w 48 tygodniu obserwacji była niska i wynosiła od 4% do 6% (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Odsetek pacjentów z CDP24 – badania jednoramienne dla OKR

Badanie	Czas pomiaru	n/N (%)
CASTING	48 tygodni	32/673 (5%)*
	96 tygodni	82/658 (12%)
CHORDS	48 tygodni	5/141 (4%)**
ENSEMBLE	48 tygodni	38/643 (6%)

\*Dane pochodzą z abstraktu Vermesch 2020

\*\*Populacja mITT obejmująca 141 pacjentów

### F.2.2. Rzuty choroby

W badaniach jednoramiennych dotyczących OKR wykazano występowanie wysokiego odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby (Tabela 45). OKR przyczynił się również do ponad 20-krotnej redukcji ARR w okresie 48 tygodni i 96 tygodni od rozpoczęcia leczenia (Tabela 46).

**Tabela 45.**  
Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby – badania jednoramienne dla OKR

Badanie	Czas pomiaru	n/N (%)
CASTING	48 tygodni	591/658 (90%)
		586/674 <sup>a</sup> (87%)
CHORDS	48 tygodni	142/153 <sup>b</sup> (93%)
ENSEMBLE	48 tygodni	631/643 (98%)

a) Dane pochodzące z abstraktu Vermersch 2020.

b) Populacja mITT obejmująca pacjentów, którzy ukończyli 1-roczone leczenie OKR.

**Tabela 46.**  
Roczna częstość rzutów choroby – badania jednoramienne dla OKR

Badanie	Czas pomiaru	N	Estymator ARR [95% CI]
CASTING	48 tygodni	674	0,048 [bd; bd]
CHORDS	48 tygodni	608	0,047 [0,021; 0,104]
	96 tygodni	608	0,046 [0,036; 0,060]



### F.2.3. Brak aktywności choroby

Brak aktywności choroby był obserwowany u 85% wcześniej nieleczonych pacjentów z badania ENSEMBLE otrzymujących OKR przez 48 tygodni. W badaniu CASTING brak aktywności choroby wystąpił u 75% pacjentów (uprzednio leczonych i nieleczonych) oraz u 48% pacjentów (wcześniej leczonych) z badania CHORDS. W obu przypadkach OKR stosowano przez 96 tygodni (Tabela 47).

Tabela 47.  
Odsetek pacjentów z NEDA – badania jednoramienne dla OKR

Badanie	Czas pomiaru	n/N (%)
<b>CASTING</b>	96 tygodni	492/658 (75%)
<b>CHORDS</b>		276/576 (48%) <sup>a</sup>
<b>ENSEMBLE</b>	48 tygodni	545/643 (85%)

a) Dane pochodzą z publikacji Weinstock Guttman 2020a.

### F.2.4. Zmiany w obrazie MRI

Stosowanie OKR przyczyniło się u kilkuprocentowego odsetka pacjentów do występowania zmian w obrazie MRI zarówno w okresie 48 tygodni jak i 96 tygodni stosowania OKR (Tabela 48).

Tabela 48.  
Zmiany w obrazie MRI – badania jednoramienne dla OKR

Badanie	Czas pomiaru	n/N (%)
<b>Nowe zmiany Gd+ w obrazie T1</b>		
<b>CASTING</b>	48 tygodni	19/673 (3%) <sup>a</sup>
	96 tygodni	15/658 (2%)
<b>CHORDS</b>	48 tygodni	10/138 (1%)
<b>ENSEMBLE</b>	48 tygodni	37/643 (6%)
<b>Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2</b>		
<b>CASTING</b>	48 tygodni	42/673 (6%) <sup>a</sup>
	96 tygodni	56/658 (9%)
<b>CHORDS</b>	48 tygodni	5/138 (4%)
<b>ENSEMBLE</b>	48 tygodni	31/643 (5%)

a) Dane pochodzące z abstraktu Vermersch 2020

## F.3. Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przedstawiona została w badaniu CHORDS i ENSEMBLE. Odsetek pacjentów z AE ogółem wynosił w tych badaniach od 72% do 86% (Tabela 49). W obu badaniach u stosunkowo wysokiego odsetka pacjentów doszło do reakcji związanych z podaniem leku (35%–46%). Ponadto w badaniu CHORDS odnotowano wysoki odsetek pacjentów z zatruciem i urazami (52%), a

także zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi (35%) oraz zaburzeniami układu nerwowego (24%). Pozostałe wyszczególnione AE nie przekraczały 20-procentowego odsetka występowania (Tabela 50, Tabela 51).

**Tabela 49.**  
Zdarzenie niepożądane ogółem – badania jednoramienne dla OKR

Badanie	n/N (%)
CHORDS	525/608 (86%)
ENSEMBLE	579/678 (85%)

**Tabela 50.**  
Zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących OKR – jednoramienne badanie ENSEMBLE

AE	n/N (%)
AE prowadzące do zakończenia terapii	7/678 (1%)
AE prowadzące do przerwania / opóźnienia terapii	18/678 (3%)
AE związane z terapią	336/678 (50%)
AE $\geq$ st.3.	41/675 (6%)
SAE ogółem	31/678 (5%)
SAE prowadzące do zakończenia terapii	3/678 (<1%)
SAE prowadzące do przerwania / opóźnienia terapii	1/678 (<1%)
Zgon	1/678 (<1%)
<b>Szczegółowe AE występujące u &gt;10% pacjentów</b>	
Reakcje związane z podaniem	234/678 (35%)
Ból głowy	128/678 (19%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	127/678 (19%)

**Tabela 51.**  
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów stosujących OKR – jednoramienne badanie CHORDS

AE	n/N (%)
AE prowadzące do zakończenia terapii	8/608 (1%)*
AE prowadzące do przerwania / zmiany dawkowania	108/608 (18%)*
SAE ogółem	47/608 (8%)*
SAE prowadzące do zakończenia terapii	bd*
SAE prowadzące do przerwania / zmiany dawkowania	2/608 (<1%)*
Ciężkie zakażenia	9/608 (2%)*
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt;2% pacjentów**</b>	
Zakażenia i zarażenie pasożytnicze	54/153 (35%)
Zakażenia układu moczowego	13/153 (9%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	8/153 (5%)

AE	n/N (%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	7/153 (5%)
Zapalenie zatok	5/153 (3%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegu	79/153 (52%)
Reakcje związane z podaniem	70/153 (46%)
Zaburzenia układu nerwowego	37/153 (24%)
Ból głowy	11/153 (7%)
Zawroty głowy	5/153 (3%)
Niedoczulica	4/153 (3%)

\*Dane dla 2-letniego okresu obserwacji pochodzące z prezentacji konferencyjnej Weinstock-Guttman 2020 [10]

\*\*Analiza uwzględnia 153 pacjentów z analizy pośredniej badania CHORDS (ITT IA)

## F.4. Jakość życia

Tabela 52.  
Ocena SymptoMScreen - badania jednoramienne CASTING i ENSEMBLE

Badanie	Indywidualny wskaźnik poszczególnych domen
CASTING	1,0 (1,2)–2,1 (1,6)
ENSEMBLE	0,8 (1,1)–1,8 (1,5)

Tabela 53.  
Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem zmęczenia  $\geq 3$  ocenianego narzędziem SymptoMScreen - badania jednoramienne CASTING i ENSEMBLE

Badanie	n/N (%)
CASTING	279/681 (41%)
ENSEMBLE	210/676 (31%)

## Aneks G. Analiza uzupełniająca: długoterminowe stosowanie okrelizumabu

W toku prac zidentyfikowano badanie randomizowane Kappos 2011, którego zbyt krótki okres obserwacji w fazie randomizowanej (24 tyg.) był przyczyną jego wykluczenia z analizy klinicznej. Dostępne są publikacje dla przedłużenia ww. badania, jednak w jego ramach nie zachowano już randomizacji (Rysunek 2). W ramach analizy dodatkowej przedstawiono zatem uzupełniająco dane dotyczące długoterminowego stosowania OKR (144 tyg., w tym 96 tyg. terapii oraz kolejne 48 tyg. obserwacji po zakończeniu leczenia) w badaniu Kappos 2011.

**Rysunek 2.**

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

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

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

### G.1. Skuteczność terapii

W fazie przedłużonej, w ramach której wszyscy pacjenci stosowali OKR 600 mg, skuteczność terapii utrzymywała się na wysokim poziomie podobnie jak obserwowana w badaniach OPERA (Tabela 54, Rysunek 3, Wykres 9, Wykres 10).

**Tabela 54.**

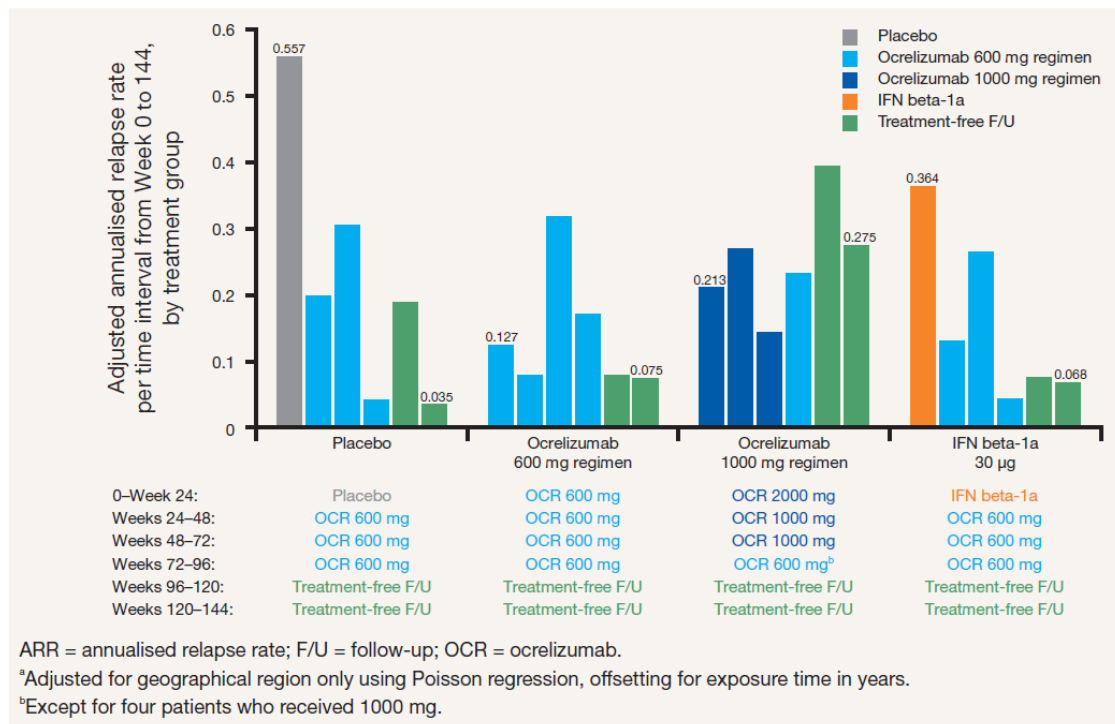
**Skuteczność długoterminowego stosowania OKR w badaniu Kappos 2011**

Okres obserwacji	OKR 600 -> OKR 600	PLC -> OKR 600	IFN -> OKR 600
<b>ARR</b>			
<b>0–24 tyg. (faza randomizowana)</b>	0,13	0,64	0,36
<b>0–96 tyg. (24–96 tyg. dla PLC i IFN)</b>	0,18	0,20	0,16
<b>0–120 tyg.</b>	0,08	0,19	0,08
<b>120–144 tyg.</b>	0,08	0,04	0,07
<b>ARR (wartości skorygowane)*</b>			
<b>0–24 tyg. (faza randomizowana)</b>	0,127	0,557	bd

Okres obserwacji	OKR 600 -> OKR 600	PLC -> OKR 600	IFN -> OKR 600
24–48 tyg.	bd	0,200	0,131
120–144 tyg.	0,075	0,035	0,068
96–144 tyg.	bd	0,116	0,076
<b>Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby</b>			
0–96 tyg.	78%	bd	bd
0–120 tyg.	92%	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby lub wolnych od progresji choroby (w EDSS)</b>			
0–96 tyg.	67%	bd	bd

Pominięto grupę leczoną dawkami 2000 i 1000 mg OKR, która dawkę 600 mg otrzymywała jedynie pomiędzy 72 i 96 tygodniem terapii.  
\*Wartości przedstawione w publikacji Baker 2020

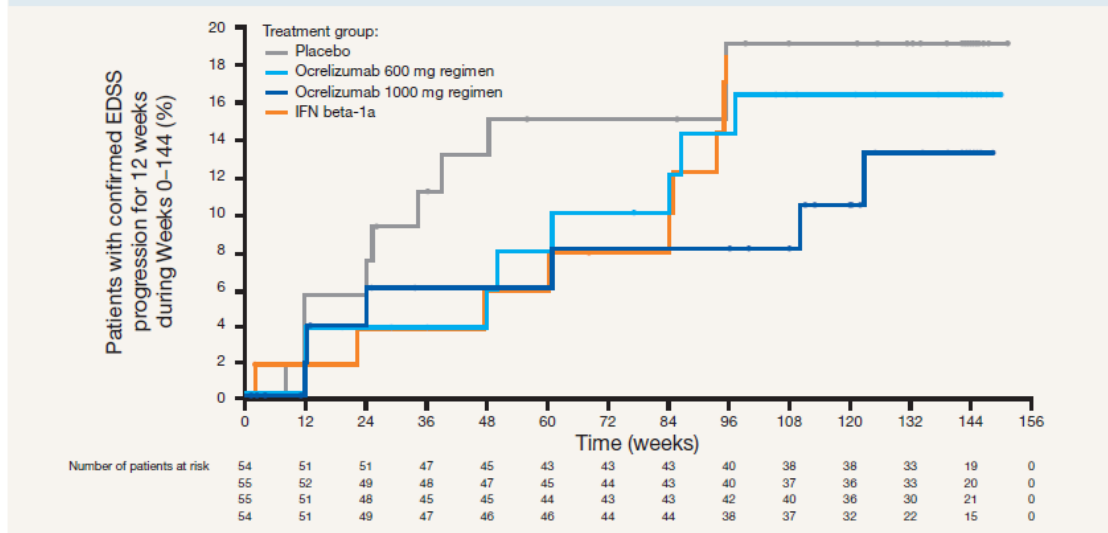
**Rysunek 3.**  
**ARR obserwowane w przedłużeniu badania Kappos 2011**



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

**Wykres 9.**  
**Progresja niesprawności CDP12 – badanie Kappos 2011**

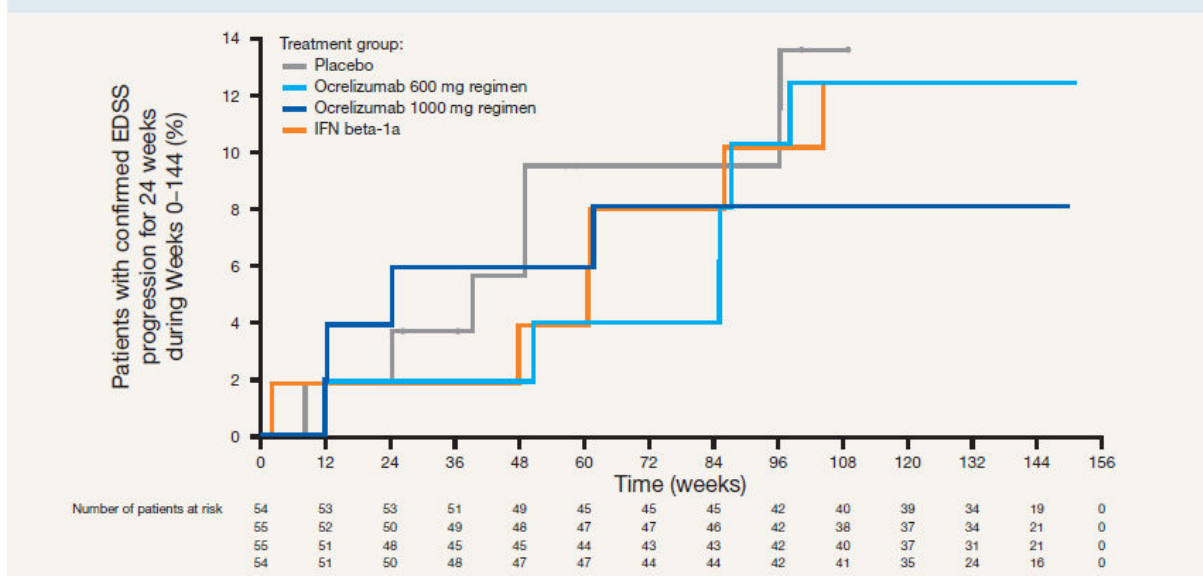
**Figure 5a.** Proportion of patients with confirmed EDSS progression for 12 weeks over time to Week 144.



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

**Wykres 10.**  
**Progresja niesprawności CDP24 – badanie Kappos 2011**

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



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

## G.2. Bezpieczeństwo terapii

W trakcie przedłużenia badania nie obserwowano wystąpienia nowych zdarzeń niepożądanych. Podobnie nie obserwowano wzrostu częstości występowania zakażeń (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
**Bezpieczeństwo terapii OKR w badaniu Kappos 2011**

Okres obserwacji (tyg.)	OKR 600 → OKR 600	OKR 2000 → OKR 600	IFN → OKR 600	PLC → OKR 600
<b>AE ogółem</b>				
24–48	54%	51%	60%	72%
48–72	49%	59%	39%	50%
72–96	46%	48%	35%	49%
96–120	31%	52%	25%	33%
120–144	15%	40%	21%	26%
<b>SAE ogółem</b>				
24–48	2%	4%	6%	2%
48–72	6%	4%	8%	2%
72–96	0%	2%	4%	0%
96–120	2%	6%	0%	0%
120–144	0%	2%	2%	2%
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>				
24–48	0%	0%	1%	0%
48–72	0%	2%	0%	0%
72–96	0%	0%	0%	0%
96–120	0%	0%	0%	0%
120–144	0%	0%	0%	0%
<b>Infekcje ogółem</b>				
24–48	36%	19%	28%	34%
48–72	20%	17%	18%	12%
72–96	11%	16%	11%	20%
96–120	19%	16%	12%	16%
120–144	7%	11%	6%	11%
<b>Ciężkie infekcje</b>				
24–48	0%	0%	2%	2%
48–72	0%	4%	2%	2%
72–96	0%	0%	2%	0%
96–120	0%	0%	0%	0%
120–144	0%	0%	0%	0%

### G.3. Charakterystyka badania

#### Kappos 2011

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR w dawce 600 mg i w dawce 2000 mg względem IFNB-1a-IM i PLC w populacji pacjentów z RRSM

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–55 lat</li> <li>2. MS zdiagnozowane w oparciu o wytyczne McDonald</li> <li>3. Uzyskanie wyniku w skali EDSS 1–6 pkt</li> <li>4. <math>\geq 2</math> udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat przed skringiem lub <math>\geq 1</math> kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skringiem</li> <li>5. Wynik badania MRI mózgu wskazujący na zapalną aktywność choroby z <math>\geq 6</math> zmianami T2 lub dwoma rzutami w ciągu 2 ostatnich lat</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnoza PPMS lub SPMS,</li> <li>2. RRMS trwające &gt; 15 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringiem wyniku w skali EDSS <math>\leq 2</math> pkt.</li> <li>3. Uprzednio lub obecnie występująca neurologiczna lub autoimmunologiczne schorzenie</li> <li>4. Uprzednia terapia rytuksymabem lub terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B, stosowanie w ciągu ostatnich 24 tygodni blokerów transportu limfocytów, stosowanie <math>\beta</math> interferonów, octanu glatinameru, dożylniej immunoglobuliny, plazmaferezy oraz immunosupresyjnego leczenia w ciągu 12 tygodni, stosowanie układowych glukokortykostekoidów w ciągu ostatnich 4 tygodni oraz nietolerancja IFNB</li> </ol>

#### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** liczba powiększonych zmian w sekwencji T1 w 12, 16, 20 i 24 tygodniu

**Pozostałe PK:** ARR, odsetek pacjentów bez rzutu, łączna liczba powiększonych zmian T1 (od 4–24 tyg.), łączna liczba nowych zmian T1, zmiana w całkowitej objętości T2 (do 24 tyg.), bezpieczeństwo

#### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	OKR 600 mg	OKR 2000 mg	IFNB-1a-IM	PLC	
Liczba pacjentów	55	55	54	54	
Odsetek mężczyzn [%]	36	31	41	33	
Wiek w latach, średnia (SD)	35,6 (8,5)	38,5 (8,7)	38,1 (9,3)	38,0 (8,8)	
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS mediana (zakres)	6,5 (0,5–20,5)	7,7 (0,25–28,0))	5,3 (0,8–35,2)	4,8 (0,6–26,2)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	53	51	31	30
	Interferon	bd	bd	bd	bd
	Octan glatinameru	bd	bd	bd	bd
	Natalizumab	bd	bd	bd	bd
	Fingolimod	bd	bd	bd	bd
	Fumaran dimetylu	bd	bd	bd	bd
Inne	bd	bd	bd	bd	
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	3,5 (1,5)	3,4 (1,3)	3,1 (1,5)	3,2 (1,4)	
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	bd	bd	
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	3,9 (9,88)	2,2 (6,33)	2,3 (5,26)	1,6 (4,05)	
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	



Kappos 2011				
<b>Objętość zmian w sekwencji T2 w cm<sup>3</sup>, średnia (SD)</b>	13,97 (19,93)	13,18 (14,27)	13,21 (17,21)	8,95 (9,78)
<b>Znormalizowana objętość mózgu w cm<sup>3</sup>, średnia (SD)</b>	bd	bd	bd	bd
Interwencja				
<b>Schemat badania</b>	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1:1 OKR 600 mg vs OKR 2000 mg vs INF-β 1a-IM vs PLC przez 24 tygodnie, następnie przedłużenie badania ze stosowaniem OKR w każdym z ramion <sup>a</sup>			
<b>Interwencje</b>	<p><u>OKR 600 mg</u>: infuzja dożylna w dawce 600mg podawana o 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300mg, podana 1. i 15. dnia)</p> <p><u>OKR 2000 mg</u>: infuzja dożylna w dawce 2000mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 1000mg, podana 1. i 15. dnia), w 72 tygodniu zmieniono dawkowanie na 600mg.</p> <p><u>IFNB-1a-IM</u>: podawany domięśniowo w dawce 30 µg 1 x w tygodniu przez 24 tyg.</p> <p><u>PLC</u>: podawany w 1. i 15. dnia pierwszego cyklu leczenia – przez 24 tyg.</p>			
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	OI: 24 tyg. faza badania RCT, następnie przedłużenie badania trwające 72 tyg. <sup>a</sup> /48 tyg. (po zakończonym przedłużeniu badania)			
Metodyka				
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA			
<b>Randomizacja</b>	TAK, za pomocą list randomizacyjnych i systemu IVRS, schemat 1:1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IVRS)			
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywny			
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójnie zaślepienie z maskowaniem (z wyjątkiem grupy IFNB-1a-IM, przy której tylko osoba oceniająca wyn k była zaślepiona)			
<b>Utrata z badania (%)</b>	6/55 (11%) opis prawidłowy: 4 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 2 – AE	9/55 (16%) opis prawidłowy, 3 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 2 – AE, 1 – zgon, 1 – naruszenie protokołu badania, 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – odmowa przyjęcia leczenia	5/54 (9%) opis prawidłowy, 3 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 2 – AE	2/54 (4%) opis prawidłowy, 1 – odmowa przyjęcia leczenia, 1 – brak skuteczności terapii
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Brak imputacji danych dla brakujących danych z ARR. W przypadku brakujących danych związanych z liczbą zmian T1 w danym punkcie czasowym, imputacje przeprowadzono poprzez przypisanie średniej dostępnej po obserwacji bazowej i przed 24 tyg.			
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Raportowano zdarzenia występujące w 24-tygodniowych przedziałach czasowych (0–24, 24–48 tyg., 48–72 tyg., 72–96 tyg., 96–120 tyg. 120–144 tyg.)			
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>			
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT			
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Kanada, Włochy, Meksyk, Holandia, Rosja, Rumunia, Serbia, Słowacja, Hiszpania, Szwajcaria, Ukraina, , USA, Wielka Brytania)			
<b>Sponsor badania</b>	F. Hoffmann – La Roche			

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

## Aneks H. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

**Tabela 56.**  
Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z MS

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

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

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

## Aneks I. Skala EDSS

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

## Bibliografia

Aneks F:

2. Wiendl H, Comi G, Oreja-Guevara C. Poster presentation P0219. Ocrelizumab Phase IIIb Efficacy From CASTING: 2-Year NEDA Subgroup Rates (MRI Re-Baselined) in RRMS Patients With a Suboptimal Response to Prior DMTs. Presented at MSVirtual2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 11–13, 2020. Dostęp: [https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product\\_id=7](https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7).
3. Van Wijmeersch, B, Buffels, R, Clinch, S., Vermersch, P, Kuhelj, R., Wei, W. (2019) Ocrelizumab treatment satisfaction in patients with suboptimal response to previous disease-modifying therapies. *Multiple Sclerosis Journal*. 25:824–825.
4. Kister, I, Hartung HP, Vermersch, P, Buffels R. (2018) Patient-reported Symptom Screen baseline scores in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in Phase IIIb studies of ocrelizumab (ENSEMBLE and CASTING). *Multiple Sclerosis Journal*. 24(513–514):.
5. Vermersch P, Erälinna J-P, Nicholas R, Oreja-Guevara C, Siva A, Wijmeersch B. (2020) Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with a Suboptimal Response to Previous Disease-Modifying Therapies (1-Year Interim Results) Abstract 101588. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 37:.
6. Vermersch, P, Erälinna J-P, Nicholas R, Oreja-Guevara C. (2019) Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with a Suboptimal Response to Previous Disease-Modifying Therapies (1-Year Interim Results). *Multiple Sclerosis Journal* 25(S2):344.
7. Wiendl H, Comi G, Oreja-Guevara C, Siva A, Van Wijmeersch, B, Wuerfel J, Buffels, R, Kadner K, Kuenzel T, Vermersch, P. (2020) P0219 Ocrelizumab phase iii b efficacy from casting: 2-year neda (mri re-baselined) subgroup rates in rrms patients with a suboptimal response to prior dmts. *Multiple Sclerosis Journal* 26(suppl3):224.
8. Leist, T, Reder, A, Bermel, R, Weinstock-Guttman, k, Freedman M. (2018) Year 1 Interim Analysis Results of the Phase IIIb CHORDS Study Evaluating Ocrelizumab Effectiveness and Safety in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Had Suboptimal Response With Prior Disease-Modifying Treatments. Presented at 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Berlin, Germany. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228479/thomas.p.leist.year.one.interim.analysis.results.of.the.phase.iiib.chords.html>.
9. Leist TP, Reder A, Bermel R, Weinstock-Guttman B. (2018) Year one interim analysis results of the Phase IIIb CHORDS study evaluating ocrelizumab effectiveness and safety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had suboptimal response with prior disease-modifying treatments. *Multiple Sclerosis Journal* 24(S2):318–319.
10. Leist TP. (2019) One-year interim analysis results of the Phase IIIb CHORDS study evaluating ocrelizumab effectiveness and safety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had suboptimal response with prior disease-modifying treatments (S56.007). *Neurology* 92(12):.
11. Weinstock-Guttman, Bermel R, Cutter G, Freedman M, Leist TP, Pei J, Kile D, Musch B, Reder A, Wolinsky J. Poster presentation P0221. Ocrelizumab treatment in patients with RRMS who had a suboptimal response with one or more prior disease-modifying therapies: CHORDS 2-year results. Presented at MSVirtual2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 11–13, 2020. Dostęp: [https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product\\_id=7](https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7).
12. Weinstock-Guttman B, Bermel R, Csoboth C, Cutter G, Freedman M, Leist TP, Ma X, Musch B, Reder A, Stankiewicz J, Wolinsky JS. (2020) Effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had a suboptimal response with prior disease-modifying therapy: 2-year findings from CHORDS. *European Journal of Neurology* 27(43):.
13. Bermel R, Waubant E, Pardo G, Bass A, Repovic P, Newsome S, Lindsey JW, Ma X, Pradhan A, Mush B, Zabeti A. (2019) Evaluation of shorter infusion times for Ocrelizumab treatment in an extension substudy of the phase IIIb CHORDS trial. *Multiple Sclerosis Journal* 29:779–780.
14. Weinstock-Guttman B, Bermel R, Cutter G, Freedman M, Leist TP, Kile D, Musch B, Reder A, Wolinsky JS. (2020) P0221 Ocrelizumab treatment in patients with rrms who had a suboptimal response with one or more prior disease-modifying therapies: chords 2-year results. *Multiple Sclerosis Journal* 26(suppl3):225–226.
15. Bermel R, Waubant E, Pardo G, Bass A, Repovic P, Newsome S, Lindsey JW. (2019) P1408 Evaluation of shorter infusion times for Ocrelizumab treatment in an extension substudy of the phase IIIb CHORDS trial.

- Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 11-13 September 2019, Stockholm, Sweden. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278608/robert.bermel.evaluation.of.shorter.infusion.times.for.ocrelizumab.treatment.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Docrelizum>.
16. Hartung, H, Berger, T, Bermel, R, Brochet, B, Holmøy, T, Karabudak R. Poster presentation P0220. Ocrelizumab Phase IIIb Efficacy: 1-Year NEDA rates (With MRI Re-Baselining) From the ENSEMBLE Study in Early-Stage Relapsing-Remitting MS Patients. Presented at MSVirtual2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. September 11–13, 2020. Dostęp: [https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product\\_id=7](https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7).
  17. Carroll W, Brochet, B, Patti F, Buffels, R. (2019) Baseline characteristics of the ensemble study population: A phase IIIB open-label, single-arm study to evaluate the effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with early-stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 25:475.
  18. Hartung H-P, Berger T, Bermel R, Brochet B, R. Holmoy, Karabudak R, Killestein J, Nos C, Patti F, Perrin Ross A, Vollmer T, Wuerfel J, Buffels, R, Kuenzel T, Freedman M. (2020) P0220. Ocrelizumab phase IIIB efficacy: 1-year neda rates (with mri re-baselining) from the ensemble study in early-stage relapsing-remitting ms patients. *Multiple Sclerosis Journal* 26(suppl3):225.
  19. NICE. (2003) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Źródła danych (Aneks G):
- Lancet. 2011 Nov 19;378(9805):1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Kappos L1, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL.
- Hauser, S. et al, 2012 Long-term efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Week 96 results of a phase II, randomized, multicenter trial
- Hauser, S. et al, 2013 Week 144 results of a phase II, randomized, multicenter trial assessing the safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)
- Kappos, L. et al, 2012 Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 144 results of a phase II, randomised, multicentre trial
- Kappos, L. et al, 2011 Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 96 results of a phase II, randomised, multicentre trial





Tabela 40.	Wyniki porównania metodą MTC- model losowy.....	120
Tabela 41.	Badania jednoramienne dla OKR włączone do analizy dodatkowej.....	148
Tabela 42.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych CASTING, CHORDS, ENSEMBLE.....	149
Tabela 43.	Charakterystyka badań jednoramiennych ujętych w analizie dodatkowej.....	150
Tabela 44.	Odsetek pacjentów z CDP24 – badania jednoramienne dla OKR.....	152
Tabela 45.	Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby – badania jednoramienne dla OKR.....	152
Tabela 46.	Roczna częstość rzutów choroby – badania jednoramienne dla OKR.....	152
Tabela 47.	Odsetek pacjentów z NEDA – badania jednoramienne dla OKR.....	153
Tabela 48.	Zmiany w obrazie MRI – badania jednoramienne dla OKR.....	153
Tabela 49.	Zdarzenie niepożądane ogółem – badania jednoramienne dla OKR.....	154
Tabela 50.	Zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących OKR – jednoramienne badanie ENSEMBLE.....	154
Tabela 51.	Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów stosujących OKR – jednoramienne badanie CHORDS.....	154
Tabela 52.	Ocena SymptoMScreen - badania jednoramienne CASTING i ENSEMBLE.....	155
Tabela 53.	Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem zmęczenia $\geq 3$ ocenianego narzędziem SymptoMScreen - badania jednoramienne CASTING i ENSEMBLE.....	155
Tabela 54.	Skuteczność długoterminowego stosowania OKR w badaniu Kappos 2011.....	156
Tabela 55.	Bezpieczeństwo terapii OKR w badaniu Kappos 2011.....	159
Tabela 56.	Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z MS.....	162

Rysunek 2.	Leczenie stosowane w ramach przedłużenia badania Kappos 2011 (od 24 tygodnia).....	156
Rysunek 3.	ARR obserwowane w przedłużeniu badania Kappos 2011.....	157

Wykres 1.	Progresja niesprawności MS dla porównania OKR vs IFB-1a-S.C. (CDP12) – analiza w podgrupach.....	101
Wykres 2.	Progresja niesprawności MS dla porównania OKR vs IFB-1a-S.C. (CDP24) – analiza w podgrupach.....	102
Wykres 3.	Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania OKR vs IFNB-1a-S.C. – analiza w podgrupach.....	103
Wykres 4.	Brak aktywności choroby (NEDA) dla porównania OKR vs IFNB-1a-S.C. - analiza w podgrupach.....	104
Wykres 5.	Brak aktywności choroby (NEDA w 24 tygodniu) dla porównania OKR vs IFNB-1a-S.C. - analiza w podgrupach.....	105
Wykres 6.	Zmiany Gd+ w obrazie T1 dla porównania OKR vs IFB-1a-SC – analiza w podgrupach.....	107
Wykres 7.	Nowe lub powiększające się zmiany Gd+ w obrazie T2 dla porównania OKR vs IFB-1a-SC – analiza w podgrupach.....	108
Wykres 8.	Zmiana objętości mózgu (%) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC – analiza w podgrupach.....	109
Wykres 9.	Progresja niesprawności CDP12 – badanie Kappos 2011.....	158
Wykres 10.	Progresja niesprawności CDP24 – badanie Kappos 2011.....	158