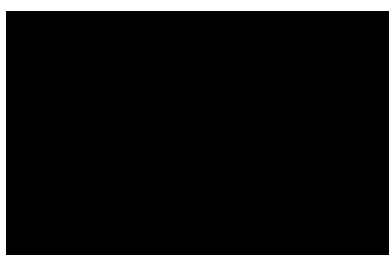




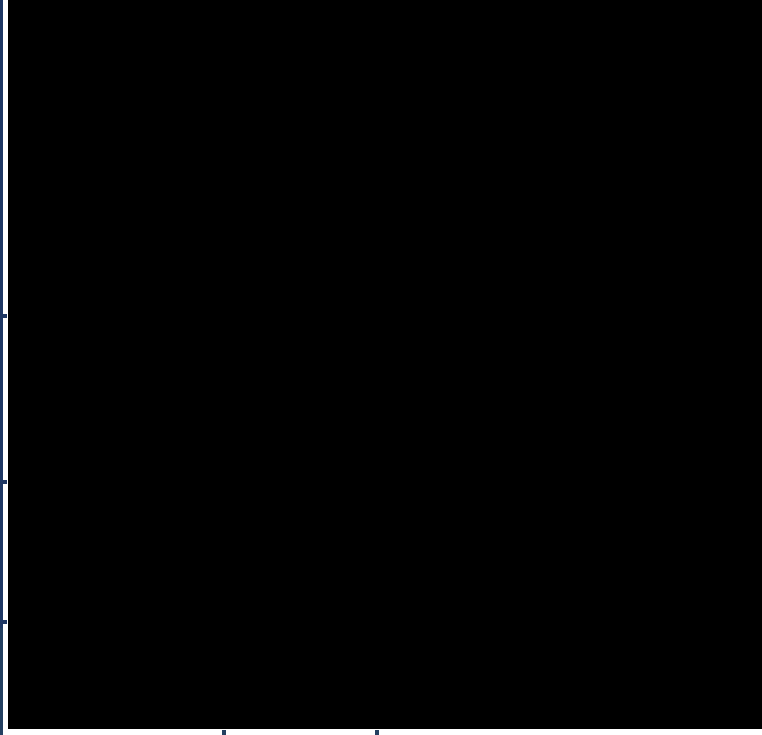
**PRODUKT LECZNICZY TYSABRI® (NATALIZUMAB PODAWANY
PODSKÓRNIE) W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI
STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII
LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ
CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, kwiecień 2021 (uzupełnienie: październik 2021)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Biogen Poland Sp. z o.o. ul. Salsy 2 02-823 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	20
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	22
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	23
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	26
2.9. SYNTEZA DANYCH	27
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	29
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	34
4.1. WSTĘP	34
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	35
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU SC W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV.....	37
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LEZONYCH NATALIZUMABEM	37
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV. W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELEZONYCH NATALIZUMABEM.....	53
6. KORZYŚCI ZE STOSOWANIA INTERWENCJI PODAWANEJ PODSKÓRNICIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNIEGO	64
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	72
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	73
9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU.....	73
9.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU	74
10. DYSKUSJA	76
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	84
12. WNIOSKI KOŃCOWE	87
13. BIBLIOGRAFIA	90
14. SPIS TABEL I SCHEMATÓW	96
15. ANEKS.....	99
15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	99
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	107
15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	108
15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .	109

15.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU.....	114
15.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	135
15.7.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	139
15.8.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	140
15.9.	TABELE POMOCNICZE.....	142
15.10.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU	147
15.11.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	150

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AK	Analiza kliniczna
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARR	ang. <i>Annual relapse rate</i> ; Roczny wskaźnik rzutów
ARN	ang. <i>Acute retinal necrosis</i> ; Ostra martwica siatkówki
AUC₀₋₁₃₄₄	Obszar pod krzywą stężenia substancji w surowicy zależne od czasu od zero do 1344 godzin
AUC_{0-∞}	Obszar pod krzywą stężenia substancji w surowicy zależne od czasu od zero do nieskończoności
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CL	Pozorny klirens
C_{max}	Średnie maksymalne stężenie w surowicy
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się oceną Technologii Medycznych
CS-1	Alternatywnie uformowana domena fibronektyny – segment łączący 1
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Terminologia i klasyfikacja zdarzeń niepożądanych
DMT	ang. <i>Disease modifying therapy</i> ; Leczenie modyfikujące przebieg choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej; Skala niewydolności ruchowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
F	Względna biodostępność
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko względne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IV	ang. <i>intravenous</i> ; dożylnie
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> ; Wirus Johna Cunninghama
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mITT	ang. <i>Modified intent-to-treat population</i> ; Zmodyfikowana populacja oceniana według zasady „ <i>intent to treat</i> ”
MRI	Rezonans magnetyczny
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ; Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozlanym
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Terminologia i klasyfikacja zdarzeń niepożądanych opracowana przez amerykański Narodowy Instytut Badań nad Nowotworami
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed To Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed To Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PML	ang. <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> ; Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PPMS	ang. <i>Primary progressive multiple sclerosis</i> ; Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ; Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RRMS	ang. <i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i> ; Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego.
SC	ang. <i>Subcutaneous</i> ; podskórnie
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SDMT	ang. <i>symbol digit modalities test</i> ; Test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-35	ang. <i>Short Form-36 (The Medical Outcomes Study 36-Items Short-Form Health Survey)</i> ; Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
SM	Stwardnienie rozsiane
SPMS	ang. <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i> ; Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
T_{max}	Czas do uzyskania maksymalnego stężenia substancji w surowicy
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy
VFT	ang. <i>Visual function test</i> ; Test funkcji wzrokowych
V_{ss}	Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym
Vz	Pozorna objętość dystrybucji

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [63]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (ang. *Relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) u pacjentów po niepowodzeniu farmakoterapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [60], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [62] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [63],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NICE (badania jednoramienne), skali NOS (badania prospektywne lub retrospektywne, kohortowe lub kliniczno-kontrolne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Schemat PICO

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozlanego;
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) podskórnie (ang. *subcutaneous*; SC);
- (C) komparator/ technologia opcjonalna (ang. *comparison*), którą stanowi podawanie natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (ang. *intravenous*; IV);
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa natalizumabu.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu podawanego podskórnie (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u pacjentów z RRMS, którzy wcześniej otrzymali leczenie natalizumabem IV – badanie REFINE [1]-[5],
- 1 randomizowane badanie kliniczne I fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu SC z natalizumabem IV stosowanych u pacjentów z RRMS lub z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego (wyodrębniono subpopulację pacjentów z RRMS), wcześniej nie leczonych natalizumabem – badanie DELIVER [6]-[7];
- 2 badania nieopublikowane opisane w 5 referencjach: NCT02142192 [47]-[48], NCT03689972 [49]-[51],
- opracowania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (włączano również raporty dotyczące natalizumabu

stosowanego w formie IV): ChPL Tysabri® [32], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dla natalizumabu [33], zalecenia i rekomendacje wydane przez EMA dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [34], [35], [36], [37], [38], komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive multifocal leukoencephalopathy*; PML) związanego ze stosowaniem natalizumabu, wydany przez FDA [39], dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu zbierane w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS prowadzonym przez FDA [40], raporty o zdarzeniach niepożądanych opublikowane na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [41], informacje dla pracowników służby zdrowia, dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w kontekście ryzyka wystąpienia PML opublikowane na stronie *Health Canada* [42], informacje dotyczące aktualizacji środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML podczas leczenia natalizumabem [43] oraz odniesienia do zaleceń EMA dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [44], [45], [46], opublikowane na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB).

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano żadnych badań (opracowań) wtórnych ani badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania natalizumabu SC w leczeniu RRMS. Jednak należy zaznaczyć, że brak badań o niższej wiarygodności wynika najprawdopodobniej z faktu, że natalizumab podawany podskórnie został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (tj. 26.03.2021), w związku z czym możliwość jego zastosowania w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej była ograniczona.

WYNIKI:

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (badanie REFINE [1]-[5] oraz badanie DELIVER [6]-[7]), w których m.in. oceniano efekty kliniczne natalizumabu SC w dawce 300 mg co 4 tygodnie stosowanego w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego w porównaniu do natalizumabu IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie.

Badanie REFINE [1]-[5] było randomizowanym badaniem klinicznym II fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentów z RRMS w wieku 18-55 lat, leczonych wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy (co najmniej 11 dożylnych wlewów natalizumabu), u których nie obserwowano występowania rzutów choroby w ostatnim roku. Okres obserwacji w tym badaniu wyniósł 60 tygodni (w przypadku randomizowanej fazy badania).

Z kolei badanie DELIVER [6]-[7] było randomizowanym badaniem klinicznym I fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentów z SPMS lub RRMS (w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z RRMS), którzy nie byli wcześniej leczeni natalizumabem. Okres leczenia w badaniu DELIVER [6]-[7] wyniósł 32 tygodnie.

Ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami REFINE [1]-[5] oraz DELIVER [6]-[7] m.in. pod względem:

- fazy badania (II vs I),
- charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów (pacjenci wcześniej leczeni natalizumabem vs pacjenci wcześniej nieleczeni natalizumabem),
- czasu trwania okresu obserwacji (60 tygodni vs 32 tygodnie),

przeprowadzenie agregacji danych z ww. badań było przeciwwskazane. W związku z tym wyniki z obu badań przedstawiono oddzielnie.

Analiza efektywności klinicznej natalizumabu SC w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego, u pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem – badanie REFINE [1]-[5].

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT REFINE [1]-[5] analiza skuteczności klinicznej wykazała, że stosowanie natalizumabu SC w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem:

- łącznej liczby unikalnych aktywnych zmian w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI),
- odsetka pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI,
- odsetka pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego niezależnie od przyczyny,
- odsetka pacjentów z nawrotem choroby,
- odsetka pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem niepełnosprawności, w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

Również roczne wskaźniki rzutów były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami, jednak ze względu na brak wartości liczbowych dla miar rozrzutu w przypadku tego punktu końcowego przeprowadzenie obliczeń statystycznych było niemożliwe.

W przypadku zmiany stopnia niepełnosprawności w skali EDSS względem wartości początkowych, ze względu na brak wartości liczbowych dla miar rozrzutu przeprowadzenie obliczeń statystycznych było niemożliwe; niemniej jednak w obu grupach stopień niepełnosprawności uległ nieznacznemu obniżeniu, z niewielkim trendem na korzyść formy dożylnego natalizumabu.

Na podstawie powyższych wyników można wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej natalizumabu SC względem natalizumabu IV, uzyskane w ramach badania REFINE [1]-[5].

Zestawienie wyników z zakresu skuteczności klinicznej natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, populacja mITT, badanie REFINE [1], [2], [3], [5], [8].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC	Grupa kontrolna Natalizumab IV	MD [95%CI]* / Peto OR [95%CI]* / RR [95%CI]*
Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI – średnia (SD)	0,02 (0,151) N=44	0,23 (1,262) N=52	MD=-0,21 [-0,59; 0,17] p>0,05
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI – n*(%)	0* (0%) N=45	1* (2%) N=53	Peto OR=0,16 [0,003; 8,04]; p>0,05
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego niezależnie od przyczyny - n (%)	7 (15,6%) N=45	9 (17,0%) N=53	RR=0,92 [0,38; 2,19]; p>0,05
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	0,08 N=44	0,07 N=52	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
Skumulowany odsetek pacjentów z nawrotem choroby w 60 tygodniu terapii – n*(%)	4* (9,1%) N=45	4* (7,8%) N=53	RR=1,18 [0,34; 4,09] p>0,05
Szacowany odsetek pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem niepełnosprawności w 60 tygodniu terapii - n (%)	2* (4,8%) N=45	3* (5,9%) N=53	RR=0,78 [0,16; 3,77]; p>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC	Grupa kontrolna Natalizumab IV	MD [95%CI]* / Peto OR [95%CI]* / RR [95%CI]*
Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS względem wartości wyjściowych; średnia	-0,04 N=45	-0,16 N=53	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń

EDSS - (ang. *Expanded Disability Status Scale*), skala niewydolności [niepełnosprawności] ruchowej; *obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT REFINE [1]-[5] analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie natalizumabu SC w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zdarzeń niepożądanych ogółem (bez uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym lub poważnym nasileniu,
- zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu,
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (tj. działań niepożądanych; za wyjątkiem nawrotu choroby),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z udziału w badaniu,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia,
- jak i wszystkich raportowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem większego ryzyka wystąpienia zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania) oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych,

w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

Zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej nie raportowano żadnego przypadku zgonu. U jednego pacjenta poddanego leczeniu natalizumabem podawanym dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie raportowano wystąpienie postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (Peto OR=0,15 [95% CI: 0,003; 8,19]).

Dodatkowo należy zaznaczyć, że u żadnego pacjenta z analizowanych grup nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-natalizumab.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa natalizumabu SC względem natalizumabu IV, uzyskane w ramach badania REFINE [1]-[5].

Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, populacja bezpieczeństwa, badanie REFINE [1], [5], [8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Natalizumab SC N=45, n (%)	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54, n (%)	RR [95%CI]* Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych)	[4], [5]	31 (68,89)	40 (74,07)	0,93 [0,71; 1,19] $p > 0,05$
Zdarzenia niepożądane ogółem	[1], [8]	37 (82,2)	48 (88,9)	0,93 [0,76; 1,09] $p > 0,05$
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane^	[1], [2]	4 (8,9)	7 (13,0)	0,69 [0,22; 2,05] $p > 0,05$
Zdarzenia niepożądane o	[1],	3 (6,7)	4 (7,4)	0,90 [0,23; 3,42]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Natalizumab SC N=45, n (%)	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54, n (%)	RR [95%CI]* Wartość p*
poważnym nasileniu (ang. <i>severe</i>)	[8]			p>0,05
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[1], [8]	20 (44,4)	16 (29,6)	1,50 [0,89; 2,54] p>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	[1], [8]	5 (11,1)	3 (5,6)	2,00 [0,56; 7,27] p>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z udziału w badaniu	[1], [8]	3 (6,7)	2 (3,7)	1,80 [0,37; 8,73] p>0,05

*obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza efektywności klinicznej natalizumabu SC w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego, u pacjentów wcześniej nieleczonych natalizumabem – badanie DELIVER [6]-[7].

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT DELIVER [6]-[7] analiza skuteczności klinicznej wykazała, że stosowanie natalizumabu SC w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie stanu funkcjonalnego pacjentów ocenianego za pomocą skali MSFC,
 - brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ogólnego samopoczucia pacjentów (ocena w skali VAS),
 - brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zmiany liczby nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych,
 - istotnie statystycznie (p<0,05) niższym stopniem niepełnosprawności ocenianym w skali EDSS (interpretując ten wynik należy jednak mieć na uwadze, iż pacjenci z grupy stosującej natalizumab IV wyjściowo wykazywali liczbowo wyższy stopień niepełnosprawności w skali EDSS niż w grupie otrzymującej natalizumab podskórnie; uwzględniając zmianę wyniku w skali EDSS względem wartości wyjściowych, wykazano brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stopnia niepełnosprawności w skali EDSS),
 - brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie funkcji poznawczych ocenianych w skali SDMT,
 - brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zaburzeń widzenia ocenianych w skali VFT,
- w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

Nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów w analizowanych grupach po 32 tygodniach terapii był niski i wyniósł 0,38 w przypadku pacjentów stosujących natalizumab SC i 0,00 w przypadku pacjentów stosujących natalizumab IV.

Należy również zaznaczyć, że w żadnej z analizowanych grup, po rozpoczęciu leczenia natalizumabem nie odnotowano występowania w obrazie MRI nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej natalizumabu SC względem natalizumabu IV, uzyskane w ramach badania DELIVER [6]-[7].

Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu skuteczności klinicznej natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, badanie DELIVER [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=9	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]*
Stan funkcjonalny oceniony za pomocą skali MSCF – średnia (SD)	0,5 (0,4)	0,4 (0,6)	0,10 [-0,36; 0,56] p>0,05
Ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS – średnia (SD)	80,2 (14,0)	71,9 (13,4)	8,30 [-4,02; 20,62] p>0,05
Zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tygodniach względem wartości wyjściowych – średnia (SD)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0 [-0,45; 0,45] p>0,05
Stopień niepełnosprawności oceniony za pomocą skali EDSS – średnia (SD)	2,6 (1,0)	4,1 (1,4)	-1,50 [-2,61; -0,39] p<0,05
Stopień niepełnosprawności oceniony za pomocą skali EDSS – zmiana względem wartości wyjściowych - średnia	-0,6 [95% CI: -1,72; 0,52], SE=0,57, SD=1,71*	0,1 [95% CI -1,17; 1,37], SE=0,54, SD=1,71*	-0,7 [-2,24; 0,84]* p>0,05
Zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą SDMT – średnia (SD)	55,4 (8,2)	49,2 (9,1)	6,20 [-1,62; 14,02] p>0,05
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, kontrast 2,5% – średnia (SD)	35,8 (8,6)	26,3 (13,0)	9,50 [-0,54; 19,54] p>0,05
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, kontrast 1,25% – średnia (SD)	26,7 (9,4)	18,3 (12,4)	8,40 [-1,59; 18,39] p>0,05
Nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów	0,38	0,00	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
Obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem po 32 tygodniach – średnia	0	0	-
Zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tygodniach względem wartości wyjściowych; średnia (SD)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0 [-0,45; 0,45] p>0,05

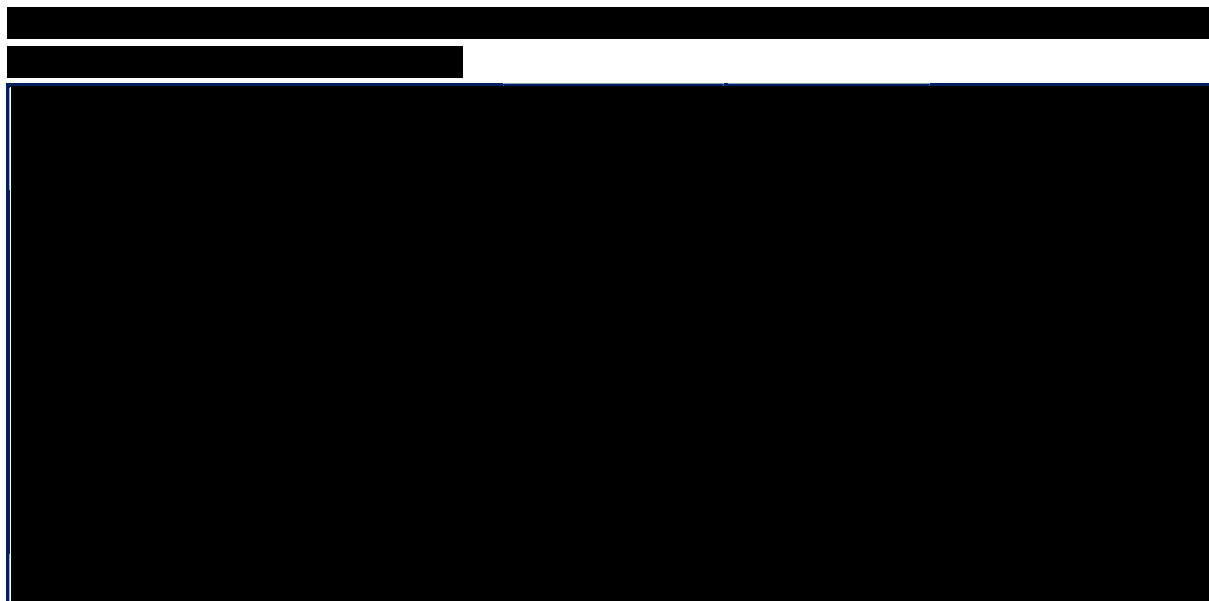
*obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Uwzględniając powyższe informacje oraz dane z badania klinicznego DELIVER, w niniejszej analizie wnioskowano o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego (co pozostaje w zgodzie z wynikami badania REFINE).

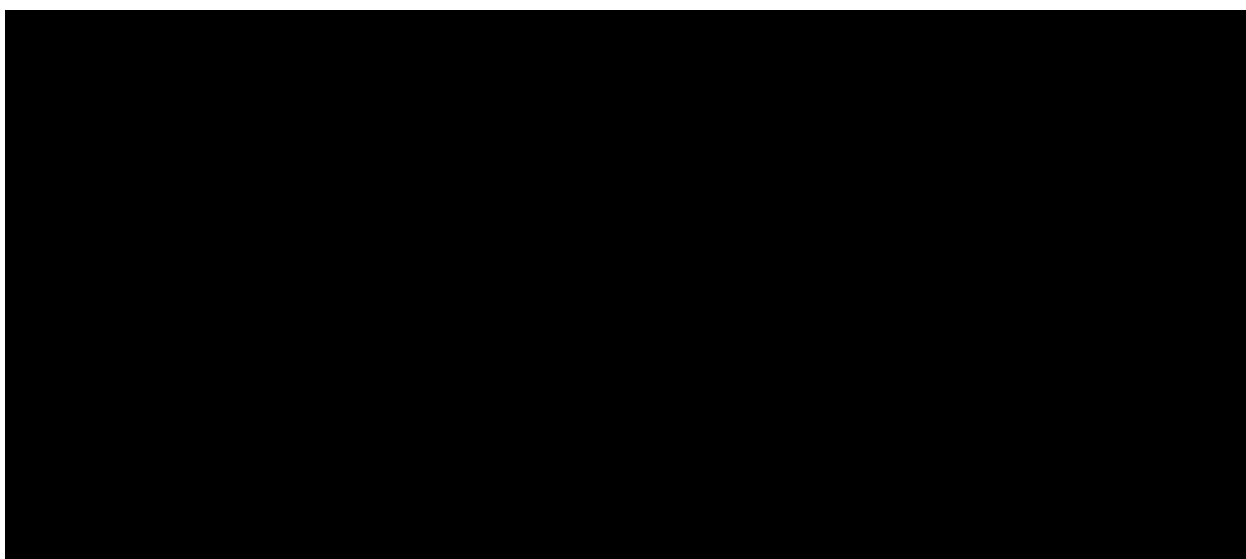
Profil bezpieczeństwa

Nie zaobserwowano znaczących różnic między analizowanymi grupami, pod względem częstości występowania lub charakteru ogólnych zdarzeń niepożądanych, reakcji w miejscu podania, reakcji nadwrażliwości lub przeciwciał anty-natalizumab. Nie stwierdzono również występowania żadnych ciężkich działań niepożądanych, w tym także ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w obu analizowanych grupach.

W badaniu DELIVER [6]-[7] nie przedstawiono bardziej szczegółowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych.



KORZYŚCI ZE STOSOWANIA INTERWENCJI PODAWANYCH PODSKÓRNICIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNEGO



Podskórne podanie leku korzystnie wpływa na indywidualizację leczenia, ograniczenie hospitalizacji poprzez możliwość podania leku w warunkach ambulatoryjnych a także na elastyczność postępowania oraz wygodę pracowników ochrony zdrowia. Po pierwszych 6 dawkach natalizumabu, zalecaną 1-godzinną obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem [32]. Ponadto pacjenci nie muszą być kierowani do centrów infuzyjnych, co pozwala lekarzom pracującym w ośrodkach niewyposażonych w odpowiedni sprzęt do wlewów dożylnych na utrzymanie większej kontroli nad pacjentami, a co najważniejsze umożliwia skorzystanie z wysoce skutecznej terapii również tym pacjentom, którzy mają ograniczony dostęp do wyspecjalizowanych ośrodków infuzyjnych.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Opracowania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa natalizumabu są zgodne z wynikami badań przedstawionymi w zasadniczej części analizy i potwierdzają stosunkowo korzystny profil bezpieczeństwa natalizumabu. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania natalizumabu w formie wlewu dożylnego u pacjentów

ze stwardnieniem rozlanym, podobnie jak w przypadku natalizumabu podawanego podskórnie w ramach badania REFINE [2]-[5], najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia dróg moczowych, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, bóle stawów oraz zmęczenie [32], [33].

W raportach i informacjach o bezpieczeństwie stosowania natalizumabu, uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa najszerszej omówiony problem stanowi ryzyko wystąpienia PML w trakcie stosowania natalizumabu [32], [33], [34], [37], [36], [38], [39], [42], [43], [46]. Wskazano m.in., że bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie PML, co w konsekwencji przyczynia się do uzyskania lepszych wyników u pacjentów, u których wystąpił PML. Czynniki ryzyka PML są: obecność przeciwciał przeciwko JCV, długi czas leczenia Tysabri®, zwłaszcza powyżej 2 lat oraz wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi.

WNIOSKI

Natalizumab jest uznanym lekiem stosowanym w terapii rzutowej postaci stwardnienia rozlanego. W postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji natalizumab został dopuszczony do obrotu 27 czerwca 2006 roku, a w Polsce od 1 lipca 2013 roku został objęty finansowaniem w leczeniu stwardnienia rozlanego

skuteczności klinicznej pod względem redukcji rocznego wskaźnika rzutów choroby [91], a ponadto jako pierwszy lek modyfikujący przebieg choroby pozwolił uczestnikom badania klinicznego osiągnąć potwierdzoną

Wyniki badań, uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej, potwierdziły skuteczność natalizumabu podawanego podskórnie m.in. w zakresie ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia częstości nawrotów choroby, jak również stanu funkcjonalnego wskazały na porównywalną efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) natalizumabu SC względem komparatora (natalizumab IV). Zastosowanie natalizumabu podawanego podskórnie umożliwia znaczące skrócenie czasu podawania leku (około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95%, i trwać zaledwie kilka minut)¹, nie wymaga wizyty w specjalistycznej placówce uprawnionej do wykonywania infuzji dożylnych, a także ułatwia leczenie pacjentów z utrudnionym dostępem do żył, co bezpośrednio przekłada się na poprawę jakości życia chorych oraz satysfakcję ze stosowanej terapii. Dostęp do podskórnej postaci natalizumabu może również przyczynić się do redukcji kosztów medycznych związanych ze zużyciem materiałów medycznych oraz kosztów związanych z prewencją zakażeń szpitalnych. Zapewnienie dostępu do alternatywnej formy podawania niezbędnego leku pacjentom kwalifikującym się do leczenia natalizumabem pozwoli zminimalizować niedogodności związane z leczeniem i poprawić komfort życia osób cierpiących na RRMS.

¹ Według ChPL dla leku Tysabri® IV, wlew trwa 1-godzinę plus dodatkowo 1 godzina obserwacji po podaniu wlewu; dla leku Tysabri® SC podanie trwa kilka minut (dwa proste zastrzyki podskórne, szacowany czas około 5 minut), następnie 1 godzina obserwacji, ale tylko w czasie pierwszych 6 dawek. Następnie 1-godzinna obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnice) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, wyniki uwzględnionych badań RCT wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnice względem natalizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [60], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [63].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,

- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [60] w pierwszej kolejności identyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 13 kwietnia 2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawione zostaną w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, zostaną przedstawione w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej zostały wykluczone z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączane są pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieuwjęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 13 kwietnia 2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozlanego;
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi natalizumab (produkt leczniczy Tysabri, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie);
- (C) komparator/ technologia opcjonalna (ang. *comparison*), którą stanowi podawanie natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podanie dożylnie);
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa natalizumabu;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):
 - badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności

praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/ serie przypadków);

- badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;
- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim,
- badania przeprowadzone na ludziach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozlanego;
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie);
- (C) komparator/ technologia opcjonalna (ang. *comparison*) – nie ograniczono;
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa natalizumabu;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):
 - opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej);
 - meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze;
 - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;
 - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
 - badania przeprowadzone na ludziach.

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których natalizumab SC podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż RRMS,
 - w skojarzeniu z inną terapią,
- dotyczące badań:
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - oceniających wyłącznie profil farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny,
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA),

- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji zdarzeń niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- *European Medicines Agency (EMA)*, publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- *Food and Drug Administration (FDA)*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB),
- *Health Canada*,
- *World Health Organisation (WHO)* poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [60].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [60], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [67] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”.

Spśród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [67].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [67].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,

- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badan klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [60], [62]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [62].

Ocena wiarygodności badan jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [66].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badan klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [60]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skali przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.9. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy,

- o dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto}) oraz parametru bezwzględnego (ang. *Risk Difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenia parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [64].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect® 3.

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

W przypadku zidentyfikowania więcej niż jednego badania dotyczącego stosowania analizowanej interwencji w wnioskowanym wskazaniu, rozważano możliwość przeprowadzenia syntezy ilościowej wyników, w tym meta-analizy.

Przeprowadzenie agregacji wyników jest możliwe dla tych prób klinicznych, które charakteryzują się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do analizy. W pierwszym etapie zidentyfikowane badania oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Badania, których wyniki oceniono na tej podstawie jako jednorodne, mogą być włączane do meta-analizy.

W niniejszej analizie zidentyfikowano dwa badania RCT dotyczące porównania natalizumabu SC względem natalizumabu IV stosowanych w analizowanym wskazaniu. Ze względu na znaczące różnice pomiędzy tymi badaniami zdecydowano, że agregacja wyników tych badań w postaci meta-analizy jest przeciwwskazana (szczegóły rozdz. 5).

Dodatkowo, ze względu na fakt, że w wyniku przeszukania zidentyfikowano badania RCT bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję względem komparatora w analizowanym wskazaniu, nie było konieczności przeprowadzania porównania pośredniego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie natalizumabem podawanym podskórnie) pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozlanego) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [65].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozlanego.

Stwardnienie rozlane (ang. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozlanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym [75].

Etiopatogeneza stwardnienia rozlanego wciąż nie została w pełni wyjaśniona. Rozwój procesu chorobowego wydaje się być związany z różnymi czynnikami. Ważną rolę w patomechanizmie prowadzącym do rozwoju stwardnienia rozlanego odgrywają: zakażenie wirusem Epsteina i Barr, światło słoneczne (wysoka szerokość geograficzna/mała ekspozycja na światło słoneczne), palenie papierosów, małe stężenie witaminy D w surowicy, otyłość w wieku nastoletnim oraz indywidualne predyspozycje genetyczne (rodzinne występowanie tego schorzenia oraz związki choroby z układem zgodności tkankowej HLA [76]) [77], [78].

Chorobowość

Szacuje się, że na świecie choruje około 2,5 mln osób, z czego około 500 tysięcy w Europie, a około 400 tysięcy w Stanach Zjednoczonych [80]. Zgodnie z danymi z Narodowego Programu Leczenia

Chorych ze Stwardnieniem Rozlanym na lata 2006-2008 chorobowość na SM w Polsce określono na około 150/100 000 osób [79].

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 [stwardnienie rozlane] wynosiła w 2019 roku 39 819 chorych [94], co odpowiada szacunkowej chorobowości wynoszącej 103,7 na 100 000 mieszkańców. Biorąc pod uwagę, że pacjenci z RRMS stanowią 66,5% wszystkich chorych z SM, szacunkowa chorobowość RRMS w Polsce wynosiła w 2019 roku 69,0 przypadku na 1000 000 mieszkańców.

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 w latach 2017-2019 oraz obliczone, szacunkowe wskaźniki chorobowości [94], [95].

Liczba pacjentów		2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G35	Ogółem (średnia wieku)	45 582 (49,9 lat)	45 857 (50,3 lat)	39 819 (50,5 lat)	bd
Liczba mieszkańców Polski w danym roku na podstawie danych z GUS		38 422 346 (30.06. 2017) [96]	38 413 000 (06.2018) [97]	38 386 000 (30.06.2018) [98]	bd
Chorobowość SM w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców		118,6	119,4	103,7	bd
Odsetek pacjentów z RRMS [95]		66,5%			
Chorobowość RRMS w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców		78,9	79,4	69,0	bd

bd – brak danych

Zapadalność

Średni współczynnik zapadalności na SM w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tysięcy, natomiast w Polsce wynosi 1,5-3,7 przypadków na 100 tysięcy osób na rok. Z kolei częstość występowania SM w Europie określono na 83 na 100 tysięcy mieszkańców [80]. Przyjmując, że w Polsce postać RRMS stanowi 66,5% przypadków z SM [95], szacunkowa zapadalność na RRMS wynosi od 1,0 do 2,5 przypadków na 100 tysięcy osób na rok.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 maja 2021 roku [80], w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w leczeniu stwardnienia rozlanego finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- **w ramach programu lekowego B.29 Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35):** fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, teryflunomid; przy spełnieniu określonych kryteriów przedstawionych w zapisie programu lekowego;
- **w ramach programu lekowego B.46 Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia**

rozsianego (ICD-10 G 35): alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, **natalizumab** (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), okrelizumab, przy spełnieniu określonych kryteriów przedstawionych w zapisie programu lekowego.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®) podawany podskórnio

Zalecana dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie. Ponieważ każda ampułkostrzykawka zawiera 150 mg natalizumabu, pacjentowi należy podać dwie ampułko-strzykawki [32].

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej [32].

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Tysabri® zostały przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego [65].

Natalizumab podawany podskórnio został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 26 marca 2021 roku [32].

Natalizumab jest uznanym lekiem stosowanym w terapii rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, którego skuteczność w zakresie spowolnienia postępu niepełnosprawności, ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia nawrotów choroby została udowodniona w badaniach klinicznych. W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, kwalifikujących się do leczenia natalizumabem, których codzienne funkcjonowanie w wyniku wysokiej aktywności choroby lub jej szybkiego i ciężkiego przebiegu jest znacznie utrudnione, zapewnienie dostępu do alternatywnej formy administracji niezbędnego leku, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Podskórnio podawanie natalizumabu umożliwia skrócenie czasu administracji leku (około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95%, w zależności od decyzji lekarza i oceny stanu pacjenta, i trwać zaledwie kilka minut), nie wymaga wizyty w specjalistycznej placówce uprawnionej do wykonywania infuzji dożylnych, a

także ułatwia leczenie pacjentów z utrudnionym dostępem do żył, co bezpośrednio przekłada się na poprawę jakości życia chorych oraz satysfakcję ze stosowanej terapii [65].

Obecnie natalizumab w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest refundowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” [68].

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologie opcjonalną stanowi podawanie natalizumabu w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji;

Na terenie Unii Europejskiej natalizumab w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Biogen Idec Ltd. przez Komisję Europejską dnia 27 czerwca 2006. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016 [65]. W Polsce natalizumab od 1 lipca 2013 roku został objęty finansowaniem w leczeniu stwardnienia rozlanego w ramach programu lekowego B.46 [65].

Produkt Tysabri® (natalizumab w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) w zakresie:

- skuteczności klinicznej:
 - zmiany w obrazie MRI (łączna średnia liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI, zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2, obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem),
 - roczny wskaźnik rzutów,
 - zmiana stopnia niepełnosprawności (oceniana w skali EDSS, MSFC oraz za pomocą innych testów oceniających dysfunkcje neurologiczne),
 - odsetek pacjentów z nawrotami,
 - profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny,
 - immunogenność (odsetek pacjentów z przeciwciałami anty-natalizumab),
- profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych,
 - ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/ działań niepożądanych,
 - poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Biorąc pod uwagę, że komparatorem dla analizowanej interwencji jest natalizumab podawany w formie dożylniej, zdecydowano również o przedstawieniu danych dotyczących profili farmakokinetycznego oraz farmakodynamicznego analizowanych opcji terapeutycznych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANO]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDAKTOWANO].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 15.1.3).

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii) dotyczących stosowania analizowanej interwencji w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci z RRMS (do badania włączano również pacjentów z SPMS, ale wyniki przedstawiono z podziałem na postać SM, w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące pacjentów z RRMS).	Natalizumab SC vs natalizumab IV	Bezpośrednie	Badanie DELIVER [6]-[7] oraz ██████████
Pacjenci z RRMS, leczeni wcześniej natalizumabem (chorzy otrzymali co najmniej 11 dawek).	Natalizumab SC vs natalizumab IV	Bezpośrednie	Badanie REFINE [1]-[5] oraz ██████████
Populacja	Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z RRMS	EMA (ChPL, EPAR)	Natalizumab IV	ChPL [32] EPAR [33] Zalecenia i rekomendacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [34], [35], [36], [37], [38].
	FDA		Komunikat dotyczący związanego ze stosowaniem natalizumabu ryzyka wystąpienia PML [39]. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu zebrane w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS [40]
	<i>Lareb</i> , w tym bazy danych: VigiBase®		Raporty o bezpieczeństwie [41]
	<i>Health Canada</i>		Informacje dla pracowników służby zdrowia, dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w kontekście ryzyka wystąpienia

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	<i>URPLWMPB</i>		PML [42] Informacje dotyczące aktualizacji środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML podczas leczenia natalizumabem [43] Odniesienia do zaleceń EMA dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [44], [45], [46].
Badania nieopublikowane			
Pacjenci z RRMS	www.clinicaltrials.gov www.clinicaltrialsregister.eu	Natalizumab SC	[47]-[48], [49]-[51]

EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego. EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające;

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU SC W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (badanie REFINE [1]-[5] oraz badanie DELIVER [6]-[7]), w których m.in. oceniano efektywność kliniczną natalizumabu SC stosowanego w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w porównaniu do natalizumabu IV.

Badanie REFINE [1]-[5] było randomizowanym badaniem klinicznym II fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentów z RRMS w wieku 18-55 lat, leczonych wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy, u których nie obserwowano występowania rzutów choroby w ostatnim roku. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 60 tygodni (w przypadku randomizowanej fazy badania).

Z kolei badanie DELIVER [6]-[7] było randomizowanym badaniem klinicznym I fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentów z SPMS lub RRMS (w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z RRMS), którzy nie byli wcześniej leczeni natalizumabem. Okres leczenia w badaniu DELIVER [6]-[7] wynosił 32 tygodnie.

Ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami REFINE [1]-[5] oraz DELIVER [6]-[7] m.in. pod względem:

- fazy badania (II vs I),
- charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów (pacjenci wcześniej leczeni natalizumabem, vs pacjenci wcześniej nieleczeni natalizumabem),
- czasu trwania okresu obserwacji (60 tygodni vs 32 tygodnie),

przeprowadzenie agregacji danych z ww. badań było przeciwwskazane. W związku z tym wyniki z obu badań przedstawiono oddzielnie.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LECZONYCH NATALIZUMABEM

Badanie REFINE [1]-[5] było wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem eksperymentalnym II fazy, w którym oceniano efektywność kliniczną oraz profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny natalizumabu podawanego w różnych dawkach i/lub w różnych odstępach czasu w formie podskórnej w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu podawanego w formie wlewów dożylnych.

Do badania rekrutowano pacjentów, z RRMS w wieku 18-55 lat, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy (w czasie których otrzymali co najmniej 11 dawek natalizumabu w postaci dożylniej) i u których nie wystąpił nawrót choroby w ostatnim roku poprzedzającym udział w badaniu. Seropozytywność w odniesieniu do wirusa JCV (ang. *John Cunningham virus*) nie stanowiła kryterium wykluczenia z badania.

Kwalifikację pacjentów do badania rozpoczęto w grudniu 2010 roku, a badanie zakończono w październiku 2014 roku.

Do badania włączono ogółem 290 pacjentów z 5 państw (Belgii, Niemiec, Hiszpanii, Francji oraz Włoch), których losowo (w publikacjach referencyjnych do badania REFINE nie przedstawiono opisu zastosowanej metody randomizacji) przydzielono do jednej z następujących grup:

- natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie w formie wstrzyknięcia podskórnego (N=45),
- natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie w formie wlewu dożylnego (N=54),
- natalizumab w dawce 300 mg co 12 tygodni w formie wstrzyknięcia podskórnego (N=54),
- natalizumab w dawce 300 mg co 12 tygodni w formie wlewu dożylnego (N=52),
- natalizumab w dawce 150 mg co 12 tygodni w formie wstrzyknięcia podskórnego (N=38),
- natalizumab w dawce 150 mg co 12 tygodni w formie wlewu dożylnego (N=47) [1].

Grupy były porównywalne pod względem zarówno cech demograficznych jak i dotyczących charakterystyki choroby [1], [2].

Zgodnie z ChPL Tysabri® [32] natalizumab należy stosować w dawce 300 mg co 4 tygodnie, bez względu na formę podania. W związku z powyższym w dalszych częściach niniejszej analizy, uwzględniano i przedstawiano jedynie wyniki dotyczące tych grup pacjentów, u których zastosowano analizowaną interwencję w dawce zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w ChPL Tysabri® (300 mg co 4 tygodnie).

Okres leczenia w badaniu wynosił 72 tygodnie, w tym 60 tygodni okresu randomizowanej, zaślepionej fazy badania oraz 12 tygodni okresu dalszej obserwacji, w której wszyscy pacjenci otrzymywali natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie. W związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane dla okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 60 tygodni [1].

Pacjenci byli trwale wykluczani z udziału w badaniu w przypadku: rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*; PML), zającia w ciążę, wycofania zgody na udział w badaniu lub gdy względy medyczne wymagały odtajnienia zamaskowania lub przerwania leczenia [1].

Zamaskowanie w odniesieniu do dawki oraz schematu dawkowania, ale nie drogi podania dotyczyło pacjentów, sponsora badania oraz personelu medycznego za wyjątkiem farmaceutów dozujących leczenie w danym ośrodku klinicznym [1].

Pacjenci w trakcie badania mogli otrzymać leczenie doraźne (ratunkowe) dużymi dawkami kortykosteroidów lub natalizumab (bez zamaskowania), według uznania badacza, jeśli wystąpiło którekolwiek z poniższych kryteriów do rozpoczęcia leczenia ratunkowego:

- wystąpienie jednej nowej zmiany po wzmocnieniu gadolinem o objętości $> 0,8 \text{ cm}^3$ lub ≥ 2 zmian po wzmocnieniu gadolinem o dowolnej wielkości;
- wystąpienie jednej nowej lub powiększającej się zmiany w obrazach T2 o objętości $> 0,8 \text{ cm}^3$ lub ≥ 2 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 dowolnego rozmiaru w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w ramach tego badania;
- wystąpienie nawrotu klinicznego zdefiniowanego zgodnie z protokołem badania;
- potwierdzona progresja w EDSS, zdefiniowana jako wzrost wyniku EDSS o $\geq 1,5$ punktu od wyjściowego wyniku 0,0 lub o $\geq 1,0$ punktu od wyjściowego wyniku 1,0–5,5 lub o $\geq 0,5$ punktu od wyjściowego wyniku $\geq 6,0$, potwierdzona co najmniej 12 tygodni po początkowy wzroście.

Pacjenci, którzy otrzymywali tylko kortykosteroidy, mogli kontynuować leczenie w randomizowanej fazie badania, podczas gdy pacjenci, którzy otrzymali leczenie natalizumabem bez zamaskowania, odbywali wizytę kontrolną w 60. tygodniu badania [1].

Analizę skuteczności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intent-to-treat population*) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i przeprowadzono u nich ≥ 1 ocenę skuteczności leczenia. Tzw. populacja bezpieczeństwa, w której analizowano także parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz dysponowali co najmniej 1 wynikiem oceny parametru bezpieczeństwa lub farmakokinetycznego/farmakodynamicznego po rozpoczęciu leczenia [1].

Badanie REFINE zostało opisane na podstawie 6 referencji: publikacji pełnotekstowej [1] (stanowiącej podstawowe źródło danych o badaniu) oraz referencji o niższej wiarygodności, tj. plakatu konferencyjnego [2], abstraktu [3] oraz danych z rejestrów badań klinicznych [4]-[5].

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis metodyki badania REFINE [1]-[5], natomiast szczegółowy opis wraz charakterystyką wyjściową populacji włączanej do badania znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 15.4).

Tabela 3. Opis metodyki badania REFINE [1]-[5].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Badanie eksperymentalne II fazy, wielośrodkowe (64 ośrodki kliniczne w Europie, w 5 państwach: Belgii, Niemczech, Hiszpanii, Francji oraz Włoszech), randomizowane (brak opisu metody randomizacji), przeprowadzone w układzie grup równoległych, podwójnie zaślepienie (pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku).</p> <p>Do badania zaplanowano włączenie 50 pacjentów do każdej grupy terapeutycznej, z uwzględnieniem 10% wskaźnika rezygnacji z leczenia co miało zapewnić około 80% moc do wykrycia tendencji do 50% utraty skuteczności przy alternatywnym schemacie podawania (SC) w porównaniu ze standardowym schematem (IV) przy jednostronnym poziomie istotności 0,1.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, - pacjenci bez nawrotu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją, - pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 11 dawek natalizumabu w czasie 12 miesięcy przed randomizacją, którzy nie pominęli żadnej dawki leku w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją, - pacjenci, u których w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania natalizumabu wystąpiły: co najmniej 2 udokumentowane nawroty choroby lub 1 nawrót i co najmniej 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem widoczna w obrazie MRI, niezwiązana z nawrotem, <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie skutecznej metody antykoncepcji, - pisemna zgoda na udział w badaniu <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zakażenie wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu C lub B, - obecność przeciwciał anti-natalizumab na etapie screeningu do badania, <ul style="list-style-type: none"> - obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI, - pacjenci z przeciwwskazaniami do badania MRI; - historia występowania wszelkich istotnych klinicznie chorób kardiologicznych, endokrynologicznych, hematologicznych, hepatologicznych, immunologicznych, metabolicznych (w tym cukrzyca), urologicznych, płucnych, neurologicznych (z wyjątkiem RRMS), dermatologicznych, psychiatrycznych, chorób nerek lub innych poważnych chorób; - historia występowania chorób nowotworowych, w tym guzów łitych i nowotworów hematologicznych (z wyjątkiem wyleczonych raków podstawnomórkowych i płaskonabłonkowych skóry) - pacjenci po przeszczepie lub jakiegokolwiek terapii zapobiegającej odrzutom, - historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych lub nadwrażliwości na jakikolwiek lek, - przebycie klinicznie istotnej choroby zakaźnej w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) lub inne zakażenia oportunistyczne w dowolnym momencie, - występowanie oznak lub objawów wskazujących na jakąkolwiek poważną infekcję, na podstawie wywiadu medycznego, badania przedmiotowego lub badań laboratoryjnych.
Randomizacja	Brak opisu metody randomizacji.
Populacja	Pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, leczeni wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy, bez rzutów choroby w ostatnim roku.
Grupa badana	Natalizumab SC; N=45
Grupa kontrolna	Natalizumab IV; N=54
Okres leczenia i obserwacji	72 tygodnie, w tym 60 tygodni okresu randomizowanej, zaślepionej fazy badania oraz 12 tygodni okresu dalszej obserwacji, w której wszyscy pacjenci otrzymywali <u>natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie</u> .
Dawka[^]	Natalizumab 300 mg co 4 tygodnie – niezależnie od formy administracji leku. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Tysabri®.
Utrata pacjentów z badania/przerwanie udziału w badaniu.	<p>Faza RCT:</p> <p>-z 45 pacjentów z grupy badanej udział w randomizowanej fazie badania ukończyło 35 pacjentów (10 nie ukończyło udziału w fazie RCT: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2</p>

Opis metodyki badania	
	<p>wycofało się z badania, 2 zakończyło udział w wyniku decyzji badacza, 1 rozpoczął leczenie ratunkowe natalizumabem IV, a 2 pacjentów z innych przyczyn).</p> <p>-z 54 pacjentów z grupy kontrolnej, udział w randomizowanej fazie badania ukończyło 43 pacjentów (11 nie ukończyło udziału w fazie RCT: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 wycofało się z badania, 2 z innych przyczyn).</p>
Sponsor	Biogen
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI	<p style="text-align: center;"><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI definiowana jako suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, nie związanych ze wzmocnieniem gadolinem w obrazach ważonych T1.</p> <p>Badania obrazowe metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzano w 12., 24., 36., 48. oraz 60. tygodniu. Wszystkie skany były oceniane centralnie w specjalistycznym ośrodku. Personel medyczny zaangażowany w badaniu w lokalnych ośrodkach pozostawał zamaskowany w zakresie wykonywanych badań obrazowych.</p>
Drugorzędowe punkty końcowe	<p>Roczny wskaźnik rzutów (nieadjustowany) obliczony jako stosunek całkowitej liczby nawrotów (zdefiniowanych zgodnie z protokołem badania) w danej grupie do całkowitego czasu trwania randomizowanej fazy badania (w dniach). Wskaźnik został pomnożony przez 365,25.</p> <p style="text-align: center;">Odsetek pacjentów z nawrotem w 60. tygodniu badania</p> <p>Jako nawrót [rzut] kliniczny definiowano nowe lub nawracające (występujące w odstępie około 30 dni) objawy neurologiczne niezwiązane z gorączką lub infekcją, trwające co najmniej 24 godziny i: ze wzrostem ≥ 1 stopnia w ≥ 2 funkcjonalnych skalach EDSS, wzrost o ≥ 2 stopnie w 1 skali funkcjonalnej EDSS lub potwierdzonym wzrostem o $\geq 1,5$, $\geq 1,0$ lub $\geq 0,5$ w wyniku EDSS z wyjściowego wyniku wynoszącego odpowiednio 0,0, 1,0–5,5 lub $\geq 6,0$, potwierdzony 12 tygodni po początkowym wzroście.</p> <p>Odsetek pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem stopnia niepełnosprawności (definiowanym jako wzrost o $\geq 1,5$ punktu, $\geq 1,0$ punktu lub $\geq 0,5$ punktu w skali EDSS [ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>] względem wartości wyjściowych wynoszących odpowiednio: 0,0; 1,0-5,5 lub $\geq 6,0$ punktów, utrzymujący się przez co najmniej 12 tygodni ± 5 dni) w 60. tygodniu badania)</p> <p style="text-align: center;">Odsetek pacjentów, którzy spełniali kryteria kwalifikujące do leczenia ratunkowego</p>
Profil bezpieczeństwa	<p>W zakresie bezpieczeństwa terapie monitorowano: występowanie jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych, wyniki badań fizykalnych, zmiany parametrów laboratoryjnych, a także wykonywano testy na obecność przeciwciał anti-JCV</p> <p>Bezpieczeństwo w sześciu grupach badanych było monitorowane przez komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo (DSMC), który mógł zalecić zamknięcie poszczególnych ramion leczenia w przypadku obaw dotyczących bezpieczeństwa, w tym zwiększonej aktywności choroby.</p>
Immunogenność	<p style="text-align: center;">Odsetek pacjentów z przeciwciałami anti-natalizumab.</p> <p>Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi, wykonanym w 2 lub więcej punktach czasowych, w odstępie ≥ 42 dni, byli określani jako trwale seropozytywni, natomiast chorzy z 1 wynikiem pozytywnym, a kolejnymi – negatywnymi byli określani jako przejściowo seropozytywni.</p>
Profil farmakokinetyczny	Stężenie natalizumabu w surowicy oznaczone testem immunoenzymatycznym (ELISA)
Profil farmakodynamiczny	Nasylenie receptora integryny $\alpha 4$ oraz ekspresji CD49d przy użyciu cytometrii przepływowej
Metodyka oceny punktów końcowych	
<p>Analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji pacjentów zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified intention to treat, mITT</i>).</p> <p>Tzw. populacja bezpieczeństwa, w której analizowano także parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz dysponowali co najmniej 1 wynikiem oceny parametru bezpieczeństwa lub farmakokinetycznego/ farmakodynamicznego po rozpoczęciu leczenia.</p> <p>Odsetek pacjentów spełniających kryteria do leczenia ratunkowego, doświadczających nawrotu choroby lub progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS szacowany był za pomocą krzywych Kaplana-Meiera.</p>	

Opis metodyki badania

W analizie *post-hoc* dla porównania natalizumabu 300 mg SC vs IV nie imputowano brakujących danych z zakresu skuteczności.

^ przedstawiono wyniki wyłącznie dla grup stosujących natalizumab w dawce zgodnej z ChPL Tysabri®.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LECZONYCH NATALIZUMABEM

Wyjściowa charakterystyka pacjentów pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona we wszystkich sześciu grupach (w tym grupie badanej stosującej natalizumab SC w dawce 300 mg co 4 tygodnie i grupie kontrolnej stosującej natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie), niemniej w czasie trwania badania komisja ekspertów zarekomendowała przerwanie leczenia natalizumabem podawanym w schemacie co 12 tygodni (N=191) ze względu na widoczny wzrost aktywności choroby u pacjentów. U żadnego z pacjentów przed rozpoczęciem badania nie obserwowano występowania zmian po wzmocnieniu gadolinem, a wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej leczenie natalizumabem IV przez co najmniej 12 miesięcy. Populacja chorych, w której oceniano bezpieczeństwo terapii oraz parametry farmakokinetyczne/ farmakodynamiczne obejmowała 289 pacjentów, a populacja mITT – 277 chorych. Z populacji mITT wykluczono 11 chorych (3,8%) ze względu na nieprawidłowy przydział leczenia, a u jednego dodatkowego pacjenta rozpoznano PML. Wszystkie planowane w badaniu dawki natalizumabu (15 dawek) otrzymało $\geq 76\%$ pacjentów z obu analizowanych grup [1], [2].

Okres leczenia i obserwacji dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej wynosił 60 tygodni [2].

Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI

Pierwszorzędowym punktem końcowym była łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI definiowana jako suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, nie związanych ze wzmocnieniem gadolinem w obrazach ważonych T1.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem łącznej liczby unikalnych zmian w obrazie MRI, populacja mITT, badanie REFINE [1], [2], [3], [5], [8].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=44	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=52	MD [95%CI]*
Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI – średnia (SD)	0,02 (0,151)	0,23 (1,262)	-0,21 [-0,59; 0,17] p>0,05

*obliczone przez Autorów niniejszej analizy.

W badaniu wykazano, że w 60. tygodniu obserwacji łączna liczba unikalnych aktywnych zmian chorobowych w obrazie MRI w grupie leczonej natalizumabem SC (0,02) była porównywalna względem liczby zmian odnotowanych w grupie stosującej natalizumab IV (0,23) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki analizy *post-hoc* skorygowanej o wyjściową objętość zmian w obrazie T2 wykazały, że w okresie leczenia wynoszącym 60 tygodni oszacowana średnia liczba łącznych unikalnych, aktywnych zmian wynosiła 0,035 [95% CI: 0,002; 0,567] w grupie badanej oraz 0,209 [95% CI: 0,032; 1,372] w grupie kontrolnej [1].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI; badanie REFINE - analiza *post-hoc* [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=44	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=52	OR [95%CI]; p*
Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI – analiza <i>post-hoc</i> ; średnia [95% CI]	0,035 [0,002; 0,567]	0,209 [0,032; 1,372]	0,167 [0,004; 6,324]; p=0,3348

*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wyniki analizy *post-hoc* dla pierwszorzędowego punktu końcowego potwierdziły brak istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem natalizumabu drogą podskórną, a podawaniem dożylnym w zakresie łącznej liczby unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI definiowanej jako suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, nie związanych ze wzmocnieniem gadolinem w obrazach T1-zależnych (0,035 vs 0,209; OR=0,167; 95% CI: 0,004; 6,324; p=0,3348).

Po upływie 60 tygodni leczenia, u jednego pacjenta z grupy badanej oraz 4 chorych z grupy kontrolnej wykazano ≥ 1 łączną unikalną, aktywną zmianę względem stanu początkowego.

Odsetek pacjentów z jakąkolwiek ww. zmianą wyniósł 0,023 (95% CI: 0,003; 0,170) w grupie badanej otrzymującej natalizumab drogą podskórną oraz 0,073 (95% CI: 0,024; 0,220) w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie; OR=0,320; 95% CI: 0,033; 3,056; p=0,3223 [1].

Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI.

Kryteria dotyczące zmian w obrazie MRI, kwalifikujące do rozpoczęcia leczenia ratunkowego:

- wystąpienie jednej nowej zmiany po wzmocnieniu gadolinem o objętości $> 0,8 \text{ cm}^3$ lub ≥ 2 zmian po wzmocnieniu gadolinem o dowolnej wielkości;

- wystąpienie jednej nowej lub powiększającej się zmiany w obrazach T2 o objętości > 0,8 cm³ lub ≥2 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 dowolnego rozmiaru w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w ramach tego badania [1].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem odsetka pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI, populacja mITT, badanie REFINE [1], [2], [5].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=53	Peto OR [95%CI]*
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI – n*(%)	0* (0%)	1* (2%)	0,16 [0,003; 8,04]; p>0,05

*obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie konieczności kwalifikacji do leczenia ratunkowego ze względu na występujące zmiany w obrazie MRI.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów spełniających kryteria do leczenia ratunkowego z jakichkolwiek względów w randomizowanej fazie badania.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego z jakichkolwiek przyczyn w czasie randomizowanej fazy badania; badanie REFINE [1], [8].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=53	RR/ Peto OR [95%CI]; p*
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego niezależnie od przyczyny, n (%)	7 (15,6%)	9 (17,0%)	RR=0,92 [0,38; 2,19]; p>0,05
- z powodu nawrotu, n (%)	4 (8,9%)	4 (7,5%)	RR=1,18 [0,34; 4,09]; p>0,05
- z powodu nowych zmian Gd+, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,16 [0,003; 8,04]; p>0,05
- z powodu nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazie T2, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
- z powodu potwierdzenia pogorszenia stopnia niepełnosprawności, n (%)	3 (6,7%)	5 (9,4%)	RR=0,71 [0,19; 2,53]; p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między natalizumabem podawanym podskórnie oraz dożylnie w zakresie ryzyka konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w czasie randomizowanej

fazy badania, niezależnie od przyczyny (15,6% vs 17,0%; RR=0,92; 95% CI: 0,38; 2,19; p>0,05) oraz powodu:

- nawrotu choroby (8,9% vs 7,5%; RR=1,18; 95% CI: 0,34; 4,09; p>0,05),
- nowych zmian Gd+ (0,0% vs 1,9%; Peto OR=0,16; 95% CI: 0,003; 8,04; p>0,05),
- potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności (6,7% vs 9,4%; RR=0,71; 95% CI: 0,19; 2,53; p>0,05).

Roczny wskaźnik rzutów

Roczny wskaźnik rzutów (nieadjustowany) obliczono jako stosunek całkowitej liczby nawrotów w danej grupie do całkowitego czasu trwania randomizowanej fazy badania. Wskaźnik został pomnożony przez 365,25.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem rocznego wskaźnika rzutów, populacja mITT, badanie REFINE [1], [2].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=44	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=52
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	0,08	0,07

Ze względu na brak przedstawienia w publikacjach referencyjnych danych dotyczących miar rozrzutu dla podanych wartości ARR, nie było możliwości przeprowadzania analizy statystycznej tych wyników.

Jednak przedstawione w publikacji referencyjnej dane wskazują na porównywalną skuteczność natalizumabu SC względem natalizumabu IV w zakresie rocznego wskaźnika rzutów choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

Nawrót choroby

W 60 tygodniu trwania badania, odsetek pacjentów z nawrotem choroby definiowanym zgodnie z protokołem wynosił 9,1% w grupie badanej oraz 7,8% w grupie kontrolnej [1].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem skumulowanego odsetka pacjentów z nawrotem choroby, populacja mITT, badanie REFINE [1], [2], [5].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=53	RR [95%CI]*
Skumulowany odsetek pacjentów z nawrotem choroby w 60 tygodniu terapii – n*(%)	4* (9,1%)	4* (7,8%)	1,18 [0,34; 4,09] p>0,05

*obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; w referencjach nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych, zatem założono, że liczebności te są zgodne z uwzględnionymi do oceny ARR.

W zakresie ryzyka nawrotu choroby nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między leczeniem natalizumabem podawanym podskórnie, a lekiem podawanym w postaci infuzji dożylniej, w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

Pogorszenie stopnia niepełnosprawności

Pogorszenie stopnia niepełnosprawności w 60. tygodniu badania potwierdzono u 4,8% chorych w grupie badanej oraz 5,9% pacjentów z grupy kontrolnej [1].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których potwierdzono pogorszenie niepełnosprawności; populacja mITT, badanie REFINE [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=53	RR [95%CI]; p*
Szacowany odsetek pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem niepełnosprawności w 60 tygodniu terapii, n (%)	2* (4,8%)	3* (5,9%)	0,78 [0,16; 3,77]; p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych, zatem założono, że liczebności te są zgodne z uwzględnionymi do oceny ARR.

Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy leczeniem natalizumabem podawanym podskórnie, a lekiem podawanym w postaci infuzji dożylniej w zakresie ryzyka wystąpienia potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

Średnia zmiana punktacji w skali EDSS oceniającej nasilenie stopnia niesprawności w 60. tygodniu badania względem wartości początkowych wynosiła -0,04 oraz -0,16, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej [1].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS względem wartości początkowych; badanie REFINE [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=53	MD [95%CI]
Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS; średnia	-0,04	-0,16	-

Ze względu na brak danych dotyczących miar rozrzutu dla podanych wartości zmian względem stanu wyjściowego oszacowanie różnicy średnich zmian między grupami nie było możliwe; niemniej jednak w obu grupach stopień niepełnosprawności uległ nieznacznemu obniżeniu, z niewielkim trendem na korzyść formy dożylniej natalizumabu.

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LECZONYCH NATALIZUMABEM

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji bezpieczeństwa, która obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz dysponowali co najmniej 1 wynikiem oceny parametru bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia. W pierwszej kolejności opierano się na danych opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowej [1], które uzupełniono danymi z abstraktu konferencyjnego [2], [redacted] lub danymi z rejestru badań klinicznych [4], [5].

Tabela 12. Profil bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane o umiarkowanym lub poważnym nasileniu, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu lub przerwania leczenia; populacja bezpieczeństwa; badanie REFINE.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Natalizumab SC N=45, n (%)	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54, n (%)	RR [95%CI]* Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych)	[4], [5]	31 (68,89)	40 (74,07)	0,93 [0,71; 1,19] p>0,05
Zdarzenia niepożądane ogółem	[1], [8]	37 (82,2)	48 (88,9)	0,93 [0,76; 1,09] p>0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane^	[1], [2]	4 (8,9)	7 (13,0)	0,69 [0,22; 2,05] p>0,05
[redacted]	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (ang. <i>severe</i>)	[1], [8]	3 (6,7)	4 (7,4)	0,90 [0,23; 3,42] p>0,05
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[1], [8]	20 (44,4)	16 (29,6)	1,50 [0,89; 2,54] p>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	[1], [8]	5 (11,1)	3 (5,6)	2,00 [0,56; 7,27] p>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z udziału w badaniu	[1], [8]	3 (6,7)	2 (3,7)	1,80 [0,37; 8,73] p>0,05

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^ Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane definiowano jako te wymagające hospitalizacji lub przedłużenia trwającej już hospitalizacji, które mogą powodować istotną niepełnosprawność, skutkować zgonem/ zwiększać ryzyko zgonu lub wynikać z wrodzonych zaburzeń.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych ($p>0,05$) statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zdarzeń niepożądanych ogółem (bez uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych),
- zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym lub poważnym nasileniu,
- zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,

- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z udziału w badaniu,
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia,
- w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

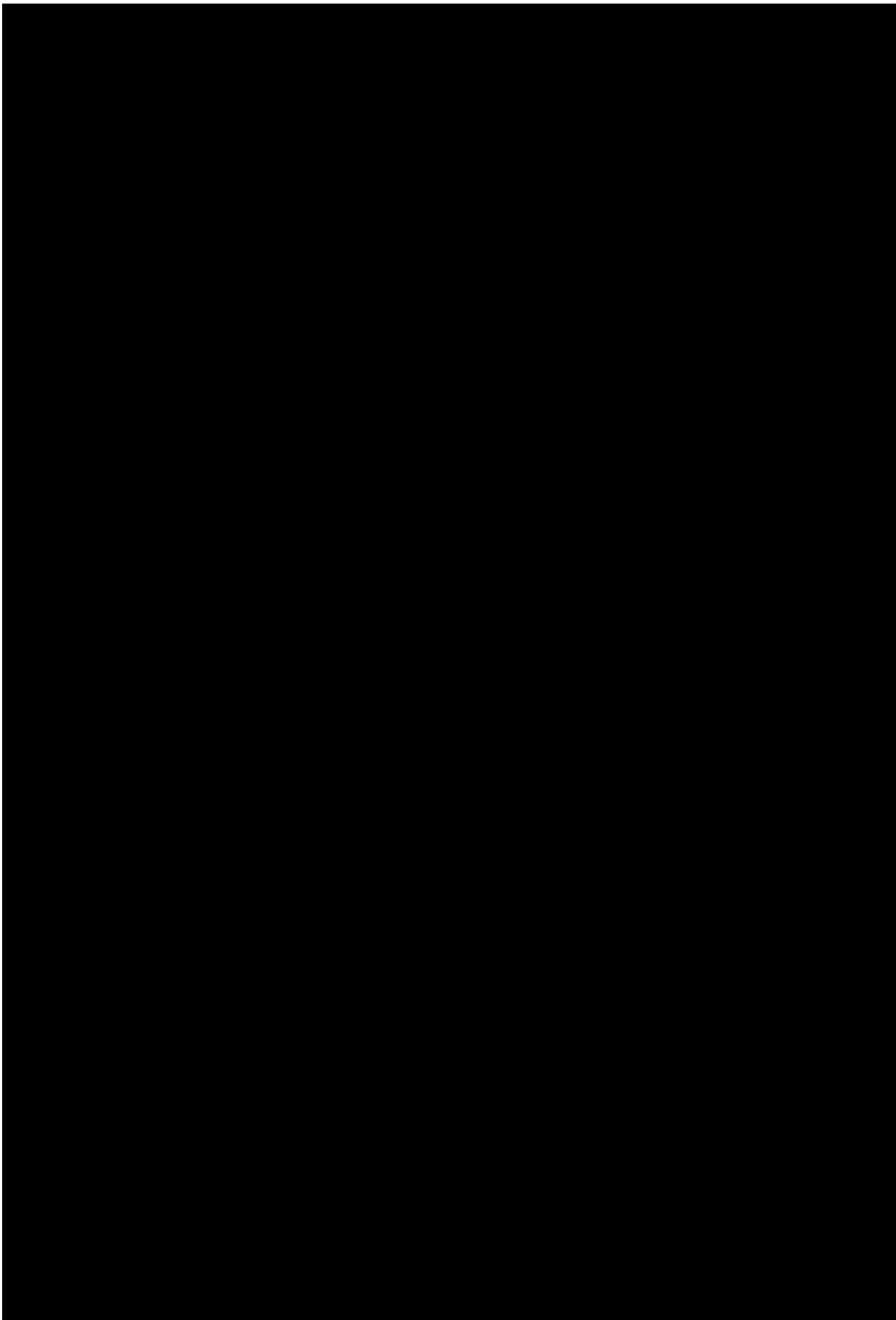
Zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej nie raportowano żadnego przypadku zgonu.

U jednego pacjenta poddanego leczeniu natalizumabem podawanym dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie raportowano wystąpienie postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (Peto OR=0,15 [95% CI: 0,003; 8,19]); chory ten otrzymał łącznie 34 infuzje natalizumabu i uzyskał dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko JCV oraz otrzymał terapię immunosupresyjną przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu. Przypadki PML uznano za związane z przyjmowaną terapią; po rekonstytucji immunologicznej ustąpiły po 145 dniach od momentu wystąpienia objawów [1].

Tabela 13. Profil bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, poszczególne zdarzenia niepożądane, populacja bezpieczeństwa, badanie REFINE.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	Peto OR [95%CI]* / RR [95%CI]* Wartość p*
Poszczególne zdarzenia niepożądane stanowiące przedmiot zainteresowania – n (%)				
Nadwrażliwość na lek	[1], [2]	0 (0)	1 (1,85)	Peto OR=0,16 [0,003; 8,19] p>0,05
Nadwrażliwość		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Rumień		1 (2,22)	2 (3,7)	RR=0,60 [0,08; 4,44] p>0,05
Świąd		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Zapalenie skóry		0 (0)	1 (1,9)	Peto OR=0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Alergiczne zapalenie skóry		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Pokrzywka		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Ból w miejscu wstrzyknięcia		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Ból w miejscu podania		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Poszczególne zdarzenia niepożądane n (%)				

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	Peto OR [95%CI]* /RR [95%CI]* Wartość p*
Zaparcia [^]	[4], [5]	1 (2,22)	2 (3,70)	0,60 [0,08; 4,44] p>0,05
Ból w miejscu wstrzyknięcia [^]		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Gorączka [^]		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Zapalenie zatok [^]		0 (0)	2 (3,70)	Peto OR=0,157 [0,022; 1,134] p>0,05
Parestezje [^]		1 (2,22)	2 (3,70)	0,60 [0,08; 4,44] p>0,05
Rwa kulszowa [^]		1 (2,22)	1 (1,85)	1,20 [0,13; 11,29] p>0,05
Ból jamy ustnej i gardła [^]		1 (2,22)	2 (3,70)	0,60 [0,08; 4,44] p>0,05
Niedociśnienie [^]		1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; [^]zdarzenia niepożądane przedstawione w ref. [5], które nie zostały zaprezentowane w ref. [8]; *w ref. [5] podano informację, że to zdarzenie wystąpiło tylko u 1 pacjenta, jednak rozbieżność ta nie wpływa na wnioskowanie; **w ref. [5] podano informację, że to zdarzenie wystąpiło u 6 pacjentów, jednak rozbieżność ta nie wpływa na wnioskowanie.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni, z wyjątkiem istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego ryzyka wystąpienia zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (parametr NNH wyniósł 5 [95%CI: 3; 27], podczas stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV.

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej nie odnotowano przypadków uogólnionego świądu, wysypki, uogólnionej wysypki, wysypki plamisto-grudkowej, rumienia i krwika w miejscu podania leku [1].

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem obserwowano u 44,4% pacjentów w grupie badanej oraz 29,6% chorych w grupie kontrolnej.

Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem, w tym te które raportowano u >2 pacjentów w którejkolwiek z grup; populacja bezpieczeństwa, badanie REFINE [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45, n (%)	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54, n (%)	RR/ Peto OR [95%CI]; p*
Ból stawów	1 (2,2)	2 (3,7)	RR=0,60 [0,08; 4,44]; p>0,05
Zmęczenie	0 (0)	3 (5,6)	Peto OR=0,15 [0,02; 1,53]; p>0,05
Ból głowy	3 (6,7)	2 (3,7)	RR=1,80 [0,37; 8,73]; p>0,05
Ból w miejscu iniekcji	1 (2,2)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Nawrót choroby[^]	4 (8,9)	0 (0)	Peto OR=9,67 [1,31; 71,41]; p<0,05 NNH=11 [4; 53]
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	3 (6,7)	2 (3,7)	RR=1,80 [0,37; 8,73]; p>0,05
Infekcja dróg moczowych	1 (2,2)	3 (5,6)	RR=0,40 [0,06; 2,68]; p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; [^]nie podano dokładnej definicji co kwalifikowano jako nawrót choroby w ocenie bezpieczeństwa, prawdopodobnie były to zdarzenia nie spełniające kryteriów zdefiniowanych dla nawrotów w protokole badania, przyjętych do oceny skuteczności.

Między grupami otrzymującymi natalizumab drogą podskórną lub dożylną nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem, takich jak: ból stawów, zmęczenie, ból głowy, ból w miejscu iniekcji, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, infekcje dróg moczowych w okresie 60 tygodni leczenia.

Odnotowano natomiast istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie otrzymującej natalizumab drogą podskórną w porównaniu do natalizumabu podawanego drogą dożylną. Parametr NNH wyniósł 11, co oznacza że u 1 na 11 pacjentów leczonych natalizumabem w formie podskórnej zamiast natalizumabem w formie dożylnej wystąpi nawrót choroby w okresie 60 tygodni leczenia. Niemniej jednak nie podano dokładnej definicji co kwalifikowano jako nawrót choroby w ramach oceny bezpieczeństwa, przypuszczalnie mogły to być zdarzenia nie spełniające kryteriów zdefiniowanych dla nawrotów w protokole badania, przyjętych do oceny skuteczności.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, populacja bezpieczeństwa, badanie REFINE [5].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	Peto OR [95%CI]* / RR [95%CI]*
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane – n (%)			
Wymioty	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (2,22)	0 (0)	9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Postępująca	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190]

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	Peto OR [95%CI]* /RR [95%CI]*
wielogniskowa leukoencefalopatia			p>0,05
Wysunięcie krążka międzykręgowego	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Nawrót stwardnienia rozsianego	2 (4,44)	1 (1,85)	RR=2,40 [0,32; 17,99] p>0,05
Epilepsja	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Śpiączka	1 (2,22)	0 (0)	9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Hazard patologiczny	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Pęcherz neurogeny	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Zatrzymywanie moczu	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich wykazanych poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

Immunogenność

Zarówno w grupie pacjentów otrzymujących natalizumab w postaci iniekcji podskórnych, jak i drogą infuzji dożylniej nie raportowano objawów wskazujących na immunogenność leku. W czasie randomizowanej fazy leczenia u wszystkich chorych wyniki testów na obecność przeciwciał skierowanych przeciw natalizumabowi były negatywne [1].

5.1.3. ANALIZA PROFILU FARMAKOKINETYCZNEGO I FARMAKODYNAMICZNEGO NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LECZONYCH NATALIZUMABEM

W zakresie oceny profilu farmakokinetycznego określano stężenie natalizumabu w surowicy (oznaczenie wykonano testem immunoenzymatycznym), natomiast w zakresie oceny profilu farmakodynamicznego analizowano nasycenie receptora integryny $\alpha 4$.

U pacjentów z grupy badanej stosującej natalizumab podskórnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie oraz pacjentów z grupy kontrolnej leczonej natalizumabem podawanym dożylnie w dawce 300 mg co

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



4 tygodnie, stężenie leku w surowicy było porównywalne do wartości wyjściowych przez cały okres fazy badania z randomizacją, ze średnimi wartościami w zakresie od 31,0 do 43,7 µg / ml; nie obserwowano różnic w stężeniach minimalnych w surowicy między grupami. Na początku badania średnie poziomy wysycenia integryny α4 przed podaniem leku wynosiły 78,2–81,8% we wszystkich grupach. Średnie minimalne poziomy wysycenia α4-integryny pozostawały zbliżone do wartości wyjściowych przez cały okres randomizacji w ramionach stosujących natalizumab co 4 tygodnie, z wartościami w zakresie od 76,8% do 83,1% (brak istotnych różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV). Mediana ekspresji CD49d była porównywalna z wartościami wyjściowymi w grupie badanej i kontrolnej [1], [2].

Tabela 16. Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego dla natalizumabu stosowanego podskórnie (SC) i dożylnie (IV) [1], [2].

Stosowany schemat podawania natalizumabu	Parametr	Wartość	Różnice pomiędzy grupami
Natalizumab 300 mg, co 4 tygodnie IV oraz natalizumab 300 mg, co 4 tygodnie SC	Stężenie leku w surowicy	Przez cały okres fazy randomizowanej średnie wartości w zakresie 31,0 do 43,7 µg / ml	Brak różnic
Grupy stosujące natalizumab co 4 tygodnie	Poziomy wysycenia integryny α4 przed podaniem leku	Przez cały okres fazy randomizowanej średnie minimalne poziomy: 76,8% do 83,1%	Brak istotnych różnic
Grupy stosujące natalizumab co 4 tygodnie	Mediana ekspresji CD49d	bd	Porównywalne wartości

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO NATALIZUMABU IV W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH NATALIZUMABEM

Badanie DELIVER [6]-[7] było wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym fazy I, w którym oceniano profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny oraz efektywność kliniczną natalizumabu podawanego w formie podskórnej w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu podawanego w formie wlewów dożylnych u pacjentów z RRMS lub SPMS.

W ramach badania wyodrębniono subpopulację pacjentów z RRMS, w związku z czym w niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla tej subpopulacji pacjentów.

Do badania włączono ogółem 76 pacjentów, z czego 24 pacjentów miało zdiagnozowany RRMS.

Chorych przydzielono losowo (zastosowano randomizację centralną; za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, przeprowadzoną w stosunku 1:1 w przypadku pacjentów z RRMS) do jednej z dwóch grup:

- natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie w formie wstrzyknięcia podskórnego (N=12),
- natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie w formie wlewu dożylnego (N=12).

Zastosowane w badaniu dawkowanie natalizumabu w przypadku pacjentów z RRMS było zgodne z zaleceniami ChPL Tysabri® [32].

Badanie DELIVER [6]-[7] składało się z 3 etapów:

- w pierwszym etapie, pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę natalizumabu w celu przeprowadzenia oceny profilu farmakokinetycznego oraz farmakodynamicznego (oceny dokonywano po 4 godzinach od podania a następnie w dniach 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42, i 56 od przyjęcia natalizumabu),
- w drugim etapie pacjenci otrzymywali natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie (dalszej oceny profili farmakokinetycznego i farmakodynamicznego dokonywano w 12, 16, 20, 24, 28 i 32 tygodniu bezpośrednio przed podaniem natalizumabu, podanie leku odbywało się co 4 tygodnie od 8 do 24 tygodnia badania,
- trzeci etap obejmował fazę przedłużoną badania, do której kwalifikowani byli wyłącznie pacjenci z SPMS, w związku z czym nie została ona uwzględniona w niniejszym opracowaniu.

Okres leczenia w przypadku pacjentów z RRMS w badaniu DELIVER [6]-[7] wynosił 32 tygodnie (I faza [pojedyncza dawka natalizumabu, analiza PK i PD] – 8 tygodni; II faza – 24 tygodnie).

W badaniu DELIVER [6]-[7] poza oceną profilu: farmakokinetycznego, farmakodynamicznego oraz profilu bezpieczeństwa przeprowadzono również ocenę skuteczności klinicznej analizowanej opcji terapeutycznej, jednak ocena ta miała jedynie charakter eksploracyjny i nie pozwalała na wiarygodne wykrycie statystycznie istotnych różnic między grupami. Niemniej jednak w niniejszej analizie, w zakresie punktów końcowych dotyczących efektywności klinicznej analizowanej interwencji, w celach informacyjnych przeprowadzono analizę statystyczną wyników przedstawionych w referencjach badania DELIVER [6]-[7].

Analizę profilu farmakokinetycznego, farmakokinetycznego oraz analizę efektywności klinicznej natalizumabu przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 5 dawek natalizumabu w trakcie badania i nie stwierdzono u nich występowania przeciwciał anty-natalizumab.

Badanie DELIVER [6]-[7] zostało opisane na podstawie 2 referencji: publikacji pełnotekstowej [6] oraz danych z rejestru badań klinicznych [7].

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis metodyki badania DELIVER [6]-[7], natomiast szczegółowy opis wraz charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 15.4).

Tabela 17. Opis metodyki badania DELIVER [6]-[7].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Badanie eksperymentalne I fazy, otwarte, wieloośrodkowe (10 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych), randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Brak informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>, jednak badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pod względem skuteczności klinicznej pomiędzy analizowanym grupami.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci w wieku 18-65 lat z zdiagnozowanym RRMS lub SPMS, ze stopniem niepełnosprawności ocenionym w skali EDSS na odpowiednio 2,5-6,5 lub 0,0,-6,5; -pacjenci z wskaźnikiem masy ciała pomiędzy 18 a 35 kg/m²; -pacjenci nieleczeni wcześniej natalizumabem, -pacjenci, u których w obrazie MRI widoczne zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, u których zdiagnozowano inne choroby autoimmunologiczne, pacjenci z obniżoną odpornością lub niezdolni do przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia, -pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badań krwi (gdy jakkolwiek parametr dotyczący białych krwinek znajdował się poza laboratoryjnym zakresem referencyjnym lub liczba płytek krwi lub erytrocytów nie mieściła się w granicach $\pm 10\%$ laboratoryjnego zakresu referencyjnego), - pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi w ciągu 3 miesięcy, kortykosteroidami w ciągu 50 dni lub lekami immunomodulującymi w ciągu 2 tygodni przed randomizacją.
Randomizacja	Randomizacja centralna; za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, przeprowadzona w stosunku 1:1 (w przypadku pacjentów z RRMS).
Populacja	Pacjenci z RRMS lub SPMS, w wieku $\geq 18-65$ lat, nieleczeni wcześniej natalizumabem (N=76, z czego 24 pacjentów z RRMS). <u>W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla subpopulacji pacjentów z RRMS.</u>
Grupa badana	Natalizumab SC; N=12
Grupa kontrolna	Natalizumab IV; N=12
Okres leczenia i obserwacji	W przypadku subpopulacja z RRMS – 32 tygodnie (I faza [pojedyncza dawka natalizumabu, analiza PK i PD] – 8 tygodni; II faza – 24 tygodnie).
Dawka	Natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie podawany dożylnie (koncentrat rozcieńczony w 100 ml soli fizjologicznej i podawano w infuzji przez 60 minut). Natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie, podskórnie (podawany w 2 wstrzyknięciach 1 ml po 150 mg każdy). Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Tysabri®.
Utrata pacjentów z badania/pzerwianie udziału w badaniu.	W przypadku subpopulacji pacjentów z RRMS: -w grupie badanej (natalizumab SC): 3/12 pacjentów przerwało udział w badaniu; -w grupie kontrolnej (natalizumab IV) 2/12 pacjentów przerwało udział w badaniu.
Sponsor	Biogen
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Profil farmakokinetyczny	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>W ramach oceny profilu farmakokinetycznego natalizumabu w obu analizowanych formach administracji leku określono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - średnie maksymalne stężenie natalizumabu w surowicy (C_{max}); - czas do uzyskania maksymalnego stężenia natalizumabu w surowicy (T_{max}); - obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od czasu od zero do nieskończoności ($AUC_{0-\infty}$);

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	
	- obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od zero do 1344 godzin (AUC_{0-1344}); - pozorną objętość dystrybucji (V_z), - pozorny klirens (CL), - pozorną objętość dystrybucji w stanie stacjonarym (V_{ss}); - względną biodostępność (F), - okres półtrwania.
Profil farmakodynamiczny	Profil farmakodynamiczny oceniany na podstawie: - nasycenia receptora integryny α_4 , - liczby limfocytów, - stężenia rozpuszczalnej cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (sVCAM).
Skuteczność kliniczna	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS oraz MSFC.
	Nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów.
	Obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem.
	Zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2
	Zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą SDMT.
	Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT
	Ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS.
Profil bezpieczeństwa	Działania/ zdarzenia niepożądane, ciężkie działania/zdarzenia niepożądane, reakcje w miejscu podania, ciężkie działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.
Immunogenność	Odsetek pacjentów z przeciwciałami anty-natalizumab.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Analizę profilu farmakokinetycznego, farmakokinetycznego oraz analizę efektywności klinicznej natalizumabu przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 5 dawek natalizumabu w trakcie badania i nie stwierdzono u nich występowania przeciwciał anty-natalizumab.	

EDSS – (ang. *Expanded Disability Status Scale*), skala niewydolności ruchowej; IV – (ang. *intravenous*), dożylnie; MSFC – (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*) złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym; SC – (ang. *subcutaneous*), podskórnie; SDMT – (ang. *Symbol Digit Modalities Test*), test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych; SPMS – (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; VAS – (ang. *Visual Analogue Scale*) wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy; VFT – (ang. *Visual Function Test*), test funkcji wzrokowych; sVCAM - rozpuszczalna cząsteczka adhezji międzykomórkowej naczyń; C_{max} - średnie maksymalne stężenie natalizumabu w surowicy; T_{max} - czas do uzyskania maksymalnego stężenia natalizumabu w surowicy; $AUC_{0-\infty}$ - obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od zero do nieskończoności; AUC_{0-1344} - obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od zero do 1344 godzin; V_z -poznorna objętość dystrybucji; CL - pozorny klirens; V_{ss} - pozorną objętość dystrybucji w stanie stacjonarym; F-względna biodostępność.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH NATALIZUMABEM

Pomiędzy analizowanymi grupami występowały pewne różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, m.in.:

- w grupie stosującej natalizumab SC średnia wieku była nieco niższa niż w grupie stosującej formę dożylną (40,6 vs 48,1 lat),
- w grupie stosującej natalizumab SC było mniej kobiet niż w grupie stosującej formę dożylną (58% vs 82%),
- w grupie stosującej natalizumab SC 83% pacjentów stosowało wcześniej inne leczenie stwardnienia rozsianego, podczas gdy w grupie stosującej natalizumab w formie dożylniej 100% pacjentów przyjmowało wcześniej inne leczenie,

- w grupie stosującej natalizumab SC liczba nawrotów choroby w ostatnich 3 latach była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,6),
- w grupie stosującej natalizumab SC czas od ostatniego nawrotu choroby był dwukrotnie krótszy niż w grupie stosującej formę dożylną (14,7 vs 27,9 miesięcy),
- w grupie stosującej natalizumab SC wyjściowa średnia liczna zmian po wzmocnieniu gadolinem była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,2).

Okres obserwacji w badaniu w przypadku subpopulacji pacjentów z RRMS wynosił 32 tygodnie [6].

Interpretując poniższej przedstawione wyniki należy mieć na uwadze, że badanie DELIVER nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pod względem zarówno skuteczności klinicznej jak i profili bezpieczeństwa, farmakodynamicznego oraz farmakokinetycznego pomiędzy analizowanym grupami.

Stopień niepełnosprawności

Stopień niepełnosprawności w badaniu DELIVER [6]-[7] oceniano za pomocą skali EDSS (rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej; ang. *Expanded Disability Status Scale*) i skali oceny stanu funkcjonalnego MSCF (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*).

W przypadku skali EDSS przeprowadzana jest ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdzkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Skala jest 10-punktowa, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej. MSFC jest to 3-stopniowa skala, która obejmuje ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych [65].

Tabela 18. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, stopień niepełnosprawności; badanie DELIVER [6].

Punkt końcowy		Grupa badana Natalizumab SC N=9	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]*
Stopień niepełnosprawności oceniony za pomocą skali EDSS – średnia (SD)	Wyjściowo	3,2 (1,4)	4,0 (1,5)	-0,80 [-2,11; 0,51]
	Po 32 tygodniach	2,6 (1,0)	4,1 (1,4)	-1,50 [-2,61; -0,39] p<0,05
	Zmiana względem wartości wyjściowych*	-0,6 [95% CI: -1,72; 0,52], SE=0,57, SD=1,71	0,1 [95% CI -1,17; 1,37], SE=0,54, SD=1,71	-0,7 [-2,24; 0,84]
Stan funkcjonalny oceniony za pomocą skali MSCF – średnia (SD)	Wyjściowo	0,5 (0,4)	0,4 (0,4)	0,10 [-0,26; 0,46] p>0,05
	Po 32 tygodniach	0,5 (0,4)	0,4 (0,6)	0,10 [-0,36; 0,56] p>0,05

*obliczone przez Autorów niniejszego opracowania na podstawie dostępnych danych.

Ogólnie rzecz biorąc, stopień niepełnosprawności oraz stan funkcjonalny oceniany za pomocą skal odpowiednio EDSS i MSFC utrzymywał się na stabilnym poziomie w obu grupach w okresie czasu od wizyty początkowej do 32. tygodnia badania.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stanu funkcjonalnego pacjentów, ocenianego za pomocą skali MSFC po 32 tygodniach badania.

Wykazano natomiast istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy stopień niepełnosprawności w przypadku grupy stosującej natalizumab IV w porównaniu do grupy stosującej natalizumab SC, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie. Niemniej jednak obserwowana różnica nie wynika z progresji niepełnosprawności, ale z redukcji wyniku w skali EDSS w grupie badanej, stosującej natalizumab SC; ponadto pacjenci z grupy stosującej natalizumab IV już na początku badania wykazywali pod względem klinicznym liczbowo wyższy stopień niepełnosprawności niż w grupie otrzymującej natalizumab podskórnie - uwzględniając zmianę wyniku w skali EDSS względem wartości wyjściowych, wykazano brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie [6].

Roczny wskaźnik rzutów

Nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów w analizowanych grupach po 32 tygodniach terapii był niski i wyniósł 0,38 w przypadku pacjentów stosujących natalizumab SC i 0,00 w przypadku pacjentów stosujących natalizumab IV [6].

Ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia

Tabela 19. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia; badanie DELIVER [6].

Punkt końcowy		Grupa badana Natalizumab SC N=9	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]*
Zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą SDMT; średnia (SD)	Wyjściowo	47,0 (12,3)	45,3 (10,8)	1,70 [-8,68; 12,08] $p > 0,05$
	Po 32 tygodniach	55,4 (8,2)	49,2 (9,1)	6,20 [-1,62; 14,02] $p > 0,05$
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, kontrast 2,5%; średnia (SD)	Wyjściowo	34,6 (7,5)	28,0 (12,7)	6,6 [-2,92; 16,12] $p > 0,05$
	Po 32 tygodniach	35,8 (8,6)	26,3 (13,0)	9,50 [-0,54; 19,54] $p > 0,05$
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT,	Wyjściowo	24,9 (10,5)	19,3 (14,4)	5,60 [-5,85; 17,05] $p > 0,05$

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy		Grupa badana Natalizumab SC N=9	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]*
kontrast 1,25%; średnia (SD)	Po 32 tygodniach	26,7 (9,4)	18,3 (12,4)	8,40 [-1,59; 18,39] p>0,05
Ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS; średnia (SD)	Wyjściowo	64,4 (23,4)	68,1 (24,9)	-3,70 [-25,50; 18,10] p>0,05
	Po 32 tygodniach	80,2 (14,0)	71,9 (13,4)	8,30 [-4,02; 20,62] p>0,05

SDMT – (ang. *Symbol Digit Modalities Test*), test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych, wyższy wynik oznacza lepszą zdolności poznawcze; VAS – (ang. *Visual Analogue Scale*) wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy; VFT – (ang. *Visual Function Test*), test funkcji wzorkowych; *obliczone przez Autorów niniejszego opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie u pacjentów z RRMS natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie:

- funkcji poznawczych ocenianych w skali SDMT,
- zaburzeń widzenia ocenianych w skali VFT,
- ogólnego samopoczucia pacjentów (ocena w skali VAS),
po 32 tygodniach badania.

Interpretując powyższe wyniki należy jednak mieć na uwadze bardzo małą liczebność analizowanych grup pacjentów oraz występujące różnice pomiędzy pacjentami zarówno w obrębie danej grupy jak i pomiędzy analizowanymi grupami [6].

Zmiany w obrazie MRI

Tabela 20. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, zmiany w obrazie MRI; badanie DELIVER [6].

Punkt końcowy		Grupa badana Natalizumab SC N=9	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]*
Obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem; średnia (SD)	Wyjściowo	2,1 (3,9)	1,2 (2,3)	0,9 [-1,94; 3,74] p>0,05
	Po 32 tygodniach	0	0	-
Zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tygodniach względem wartości wyjściowych; średnia (SD)		0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0 [-0,45; 0,45] p>0,05

*obliczone przez Autorów niniejszego opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmiany liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tygodniach względem wartości wyjściowych. Należy zaznaczyć, że w żadnej z analizowanych grup, po rozpoczęciu leczenia natalizumabem nie odnotowano występowania w obrazie MRI nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO NATALIZUMABU IV W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH NATALIZUMABEM

Nie zaobserwowano znaczących różnic między analizowanymi grupami, pod względem częstości występowania lub charakteru ogólnych zdarzeń niepożądanych, reakcji w miejscu podania, reakcji nadwrażliwości lub przeciwciał anty-natalizumab. Nie stwierdzono również występowania żadnych ciężkich działań niepożądanych, w tym także ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w obu analizowanych grupach [6].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



5.2.3. ANALIZA PROFILU FARMAKOKINETYCZNEGO I FARMAKODYNAMICZNEGO NATALIZUMABU SC W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO NATALIZUMABU IV W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO, U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH NATALIZUMABEM

Profil farmakokinetyczny

Tabela 23. Profil farmakokinetyczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV (pojedyncza dawka natalizumabu), badanie DELIVER [6], [8].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=9 Średnia (SD)	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10 Średnia (SD)
C_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	35,4 (8,6)	107,1 (28,5)
T_{max} [godziny]; [zakres]	150,6 (42,6) [94,0, 192,0]	8,1 (8,0) [0,0, 23,0]
$AUC_{0-\infty}$ [mg x hr/mL]	19,3 (8,5)	33,8 (12,0)
AUC_{0-1344} [mg x hr/mL]	18,8 (7,5)	33,5 (11,7)
V_z [l]	3,7 (1,8)	1,9 (1,0)
CL [ml/h]	0,018 (0,007)	0,010 (0,003)
V_{ss} [l]	NA	3,1 (0,7)
F [%]	57,1 (25,4)	100
Okres półtrwania [dni]	6,4 (3,9)	5,9 (2,8)

C_{max} - średnie maksymalne stężenie natalizumabu w surowicy; T_{max} - czas do uzyskania maksymalnego stężenia natalizumabu w surowicy; $AUC_{0-\infty}$ - obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od czasu od zero do nieskończoności; AUC_{0-1344} - obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od zero do 1344 godzin; V_z - pozorną objętość dystrybucji; CL - pozorny klirens; V_{ss} - pozorną objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; F - względna biodostępność; NA - nie dotyczy.

W przypadku podania natalizumabu (pojedyncza dawka leku) w formie infuzji dożylniej stężenie natalizumabu w surowicy wykazywało typowy dwufazowy profil stężenia w zależności od czasu z szybką fazą dystrybucji i powolną fazą eliminacji. Natomiast w przypadku podania podskórnego, natalizumab był powoli wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego, gdzie czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił od około 2 do 15 dni. Analiza profili średnich stężeń w surowicy po podaniu pierwszej dawki natalizumabu sugeruje, że faza eliminacji jest porównywalna pomiędzy

podaniem dożylnym a podskórnym analizowanej interwencji. Biodostępność natalizumabu SC wynosiła średnio 57,1%, podczas gdy w przypadku infuzji dożylnych biodostępność wyniosła 100%. Jednak należy zaznaczyć, że oszacowana biodostępność natalizumabu SC jest porównywalna z biodostępnością raportowaną w przypadku innych terapii z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych podawanych podskórnie [87], [88]. Okres półtrwania natalizumabu w przypadku obu form administracji leku był zbliżony. Średnia ekspozycja ($AUC_{0-\infty}$) w przypadku podania natalizumabu w formie podskórnej (19,3 mg x hr/mL) wynosiła 57% ekspozycji obserwowanej w przypadku podania dożylnego (33,8 mg x hr/mL) [6].

Profil farmakodynamiczny

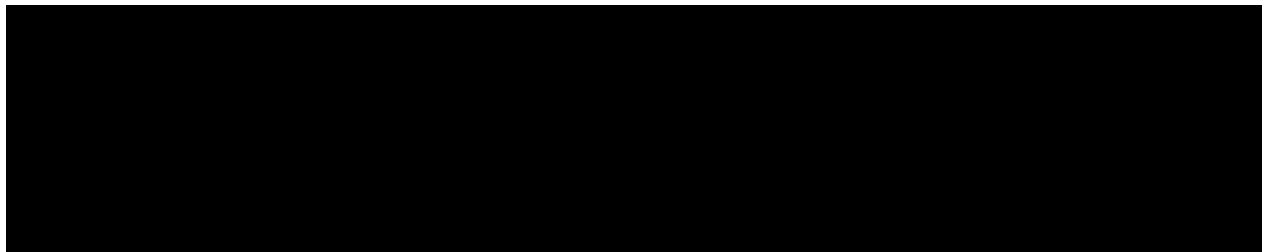
Tabela 24. Profil farmakodynamiczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, badanie DELIVER [6].

Punkt końcowy		Grupa badana Natalizumab SC N=9 Średnia (SD)	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10 Średnia (SD)
Nasylenie receptora integryny $\alpha 4$	Po pierwszej dawce – Rmax [% związania]	99 (2)	101 (2)
	Po pierwszej dawce – TRmax [godziny]	210 (239)	77 (153)
	W 12 tygodniu* [% związania]	85 (9)	74 (24)
	W 32 tygodniu* [% związania]	90 (4)	92 (5)
Liczba limfocytów	Najwyższa obserwowana liczba (punkt szczytowy) po pierwszej dawce [10^9 komórek/L]	3,0 (0,4)	3,5 (0,8)
	Czas do wystąpienia punktu szczytowego [dni]	22 (13)	27 (15)
	W 12 tygodniu* [10^9 komórek/L]	2,9 (0,6)	2,9 (1,0)
	W 32 tygodniu* [10^9 komórek/L]	3,1 (0,7)	3,6 (1,0)
Stężenie rozpuszczalnej cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (sVCAM).	Nadir po pierwszej dawce [ng/ml]	206 (46)	210 (66)
	Czas do uzyskania nadiru po pierwszej dawce [dni]	13 (7)	8 (5)
	W 12 tygodniu* [ng/ml]	286 (58)	286 (108)
	W 32 tygodniu* [ng/ml]	230 (47)	228 (70)

*próbki do badania pobierano bezpośrednio przed podaniem natalizumabu we wskazanym tygodniu; Rmax-obszerwany szczytowy punkt nasycenia; TRmax-czas do wystąpienia szczytowego punktu nasycenia;

Przeprowadzona analiza profili farmakodynamicznych natalizumabu podawanego w formie podskórnej i dożylnej wykazała porównywalne wyniki w zakresie większości analizowanych parametrów. Nasylenie receptora integryny $\alpha 4$ następowało szybko (ponad 80% przypadków po 4 godzinach od podania dawki). Również w przypadku liczby limfocytów obserwowano podobne zmiany pomiędzy analizowanymi interwencjami. Po pierwszej dawce natalizumabu liczba limfocytów wzrastała, uzyskując punkt szczytowy w czasie pierwszych dwóch tygodni od podania leku. Z kolei średnie stężenie sVCAM w surowicy zmniejszyło się względem okresu sprzed leczenia, osiągając najniższy poziom w ciągu około 2 tygodni od podania leku [6].

6. KORZYŚCI ZE STOSOWANIA INTERWENCJI PODAWANEJ PODSKÓRNICIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNIEGO



Wpływ formy podawania leku na preferencje pacjentów

Przeglądy systematyczne

Dane z przeglądów systematycznych, dotyczących głównie leków onkologicznych wskazały, że pacjenci generalnie wolą stosować dany lek podawany podskórnie niż dożylnie, głównie ze względu na większą wygodę takiego leczenia wynikającą ze skrócenia czasu spędzanego w klinice i mniejszego dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia [9], [11], [15], [17].

Badania dotyczące trastuzumabu

W międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, badaniu przeprowadzonym w układzie krzyżowym (ang. *cross-over*) porównującym trastuzumab podawany podskórnie i dożylnie, spośród 236 pacjentek z wczesnym rakiem piersi, 91,5% preferowało podawanie leku podskórnie, 6,8% dożylnie, podczas gdy 1,7% nie zadeklarowało, która forma jest dla nich bardziej dogodna. W zależności od kolejności podawania dwóch preparatów (najpierw SC lub najpierw IV) odpowiednio 95,7% i 87,4% pacjentek preferowało formę podskórną. „Bardzo silną” preferencję wobec formy podskórnej lub dożylniej leku zgłosiło odpowiednio 67,4% i 3,4% pacjentek. Najczęściej zgłaszanymi przyczynami preferowania przez pacjentki podskórnego podawania leku były oszczędność czasu oraz odczucie mniejszego bólu/dyskomfortu [14].

W innym badaniu dotyczącym leczenia raka piersi, pacjentki u których zmieniono trastuzumab IV na SC, formę podskórną preferowało 87,5% chorych, podczas gdy formę dożylną jedynie 9,4% pacjentek. Podobnie jak w poprzednim badaniu oszczędność czasu stanowiła główną przyczynę wyboru podania podskórnego leku (44,7%) [13].

Badania dotyczące rytuksymabu

Rytuksymab podawany podskórnie względem formy dożylniej porównywano w międzynarodowym, randomizowanym, otwartym badaniu fazy IIIb, przeprowadzonym w układzie krzyżowym, na nieleczonych pacjentach z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B lub chłoniakiem grudkowym.

Wykazano, że 77–84% pacjentów preferowało podanie podskórne, a 71–76% pacjentów wyraziło „bardzo silną” lub „dość silną” preferencję wobec rytuksymabu podskórnego w ostatnim cyklu leczenia. Wybór rytuksymabu w formie podskórnej przez pacjentów w większości przypadków wynikał z krótszego czasu spędzonego w klinice, wygodniejszego podawania i mniejszego stresu emocjonalnego [16].

Wyższą preferencję pacjentów w stosunku do podania podskórnego niż dożylnego rytuksymabu stwierdzono również we francuskim badaniu przeprowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej na pacjentach z chłoniakiem grudkowym. Większość pacjentów preferowała podawanie podskórne leku (69,0%), najczęściej z powodu oszczędności czasu. Natomiast 4,8% chorych wolało stosować rytuksymab dożylnie, a 26,2% nie zadeklarowało, która forma jest dla nich bardziej dogodna [12]. Również w badaniu dotyczącym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową wykazano, że większość pacjentów (92,9%) preferuje rytuksymab podawany podskórnie [10].

[REDACTED]

Tabela 25. Podsumowanie metodyki oraz wyników z uwzględnionych w opracowaniu [8] badań oceniających preferencje pacjentów pod względem formy podawania leku podskórnej – (SC) vs dożylniej (IV).

Badanie	Kraj	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Wyniki
Pivot 2013 [14]	Europa i Kanada	Randomizowane, otwarte, przeprowadzone w układzie krzyżowym	24 tygodnie (8 trzytygodniowych cykli, zmiana na inną formę podania leku po 4 cyklach) + dodatkowe cykle do ukończenia 18 cykli	HER2-dodatni wczesny rak piersi	Trastuzumab SC a następnie trastuzumab IV (n=117); Trastuzumab IV a następnie trastuzumab SC (n=119)	<ul style="list-style-type: none"> • 91,5% (216/236) pacjentów preferowało trastuzumab podskórny (95% CI: 87,2–94,7, p <0,0001) <ul style="list-style-type: none"> • 6,8% (16/236) pacjentów preferowało trastuzumab dożylny <ul style="list-style-type: none"> • 1,7% (4/236) brak preferencji • Wśród pacjentów, którzy jako pierwszą interwencję otrzymali trastuzumab podskórnie, 95,7% (112/117) preferowało podanie podskórne • Wśród pacjentów, którzy jako pierwszą interwencję otrzymali trastuzumab dożylnie, 97,4% (104/119) preferowało podanie podskórne <ul style="list-style-type: none"> • Raportowane preferencje dla trastuzumabu podskórnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ „bardzo silne” u 67,4% pacjentów ○ „dość silne” u 19,1% pacjentów ○ „niezbyt silne” u 5,1% pacjentów • Raportowane preferencje dla trastuzumabu dożylnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ „bardzo silne” u 3,4% pacjentów ○ „dość silne” u 1,3% pacjentów ○ „niezbyt silne” u 2,1% pacjentów • Powody preferowania trastuzumabu podskórnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ oszczędność czasu (195/216) ○ mniejszy ból / dyskomfort (88/216), ○ wygoda dla pacjenta (35/216) ○ łatwość administracji (33/216) ○ problemy z dożylnym podawaniem leku (25/216) <ul style="list-style-type: none"> ○ mniej stresu / niepokoju (15/216), ○ inne (6/216).
Cebas 2016 [13]	Hiszpania	Przekrojowe badanie kwestionariuszowe	Nie dotyczy	HER2-dodatni rak piersi, wcześniej leczony trastuzumabem IV	Trastuzumab SC (n=76)	<ul style="list-style-type: none"> • 87,5% pacjentów preferowało podawanie podskórne zamiast dożylnego, • 9,4% pacjentów preferowało podanie dożylnie zamiast podskórnego, • Powody, dla których preferowano podawanie podskórne: (% pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> ○ oszczędność czasu (26,8%) ○ brak dostępu żylnego (14,3%) <ul style="list-style-type: none"> ○ wygoda (14,3%) ○ oszczędność czasu i wygoda (10,7%) ○ brak dostępu żylnego oraz brak bólu przy podaniu (5,4%) ○ brak dostępu żylnego i oszczędność czasu (5,4%) <ul style="list-style-type: none"> ○ brak zdarzeń niepożądanych (5,4%) ○ wygoda i mniejszy ból podczas podawania (3,6%) <ul style="list-style-type: none"> ○ lepsze samopoczucie psychiczne (3,6%) <ul style="list-style-type: none"> ○ bez powodu (3,6%) ○ oszczędność czasu i brak bólu przy podaniu (1,8%)

Badanie	Kraj	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Wyniki
						<ul style="list-style-type: none"> ○ brak bólu przy podaniu (1,8%) <ul style="list-style-type: none"> ○ prostota (1,8%) ○ brak dostępu żylnego i wygoda (1,8%)
Rummel 2017 [16]	Międzynarodowe	Randomizowane, otwarte, w układzie krzyżowym	8 cykli (od 14 do 28-dniowych, w zależności od schematu chemioterapii)	Rozlany chłoniak z dużych komórek B lub chłoniak grudkowy	Grupa A: 1 cykl rytuksymabu IV, 3 cykle rytuksymabu SC, 4 cykle rytuksymabu IV; (n=372) Grupa B: 4 cykle rytuksymabu IV, 4 cykle rytuksymabu SC (n=371)	<ul style="list-style-type: none"> • W cyklu 6: 79–81% pacjentów preferowało rytuksymab podskórny • W cyklu 8: 77–84% pacjentów preferowało rytuksymab podskórny • W 6. cyklu: 68–73% pacjentów wyraziło „bardzo silną” lub „dość silną” preferencję względem rytuksymabu podawanego podskórnie • W cyklu 8: 71–76% pacjentów wyraziło „bardzo silną” lub „dość silną” preferencję względem rytuksymabu podawanego podskórnie • Powody preferowania rytuksymabu podawanego podskórnie (% pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> ○ wymaga mniej czasu spędzonego w klinice (68–69%), ○ bardziej komfortowa forma podania (37%) ○ mniej stresująca emocjonalnie forma podania (28–29%)
Fargier 2018 [12]	Francja	Medyczo-ekonomiczne obserwacyjne badanie przekrojowe	2 miesiące	Chłoniak grudkowy	Rytuksymab IV (n=31) Rytuksymab SC (n=42)	<ul style="list-style-type: none"> • Wśród pacjentów stosujących rytuksymab SC: <ul style="list-style-type: none"> ○ 69,0% (29/42) preferowało podanie podskórne ○ 4,8% (2/42) preferowało podanie dożylne <ul style="list-style-type: none"> ○ 26,2% (11/42) nie miało preferencji • Powody preferowania rytuksymabu SC: <ul style="list-style-type: none"> ○ oszczędność czasu (52,4% pacjentów) ○ odczucie, że choroba jest mniej niepokojąca (bez wiszącego portu do infuzji dożylnych, stan wydaje się mniej poważny) <ul style="list-style-type: none"> ○ mniej procedur technicznych ○ zastrzyk postrzegany jako mniej uciążliwy i mniej przerażający <ul style="list-style-type: none"> ○ port może być usunięty.
Assouline 2015 [10]	Międzynarodowe	Jednoramienne, badanie fazy 1b	6 cykli + 4 lata od ostatniej terapii	Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa	Rytuksymab IV (+ fludarabina i cyklofosfamid) przez pierwsze 5 cykli, rytuksymab SC (+ fludarabina i cyklofosfamid) w cyklu 6	<ul style="list-style-type: none"> • 92,9% pacjentów preferowało rytuksymab podawany podskórnie względem formy dożylnej

CI – przedział ufności, IV-dożylnie; SC-podskórnie

Wpływ formy podawania leku na satysfakcję pacjentów

Satysfakcję pacjentów w zależności od drogi podania leku oceniono w trzech badaniach klinicznych z wykorzystaniem kwestionariusza satysfakcji z podawania rytuksymabu (ang. *the Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire*). Badania te obejmowały pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B lub z chłoniakiem grudkowym (w zależności od badania). Wykazano, że rytuksymab podawany podskórnie miał pozytywny wpływ na codzienną aktywność pacjenta, wygodę, satysfakcję, a także na odczucia pacjenta w sferze fizycznej jak i psychologicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę populacji oraz wyniki z uwzględnionych badań dotyczących oceny satysfakcji pacjentów stosujących podskórną formę podawania leku.

Tabela 26. Podsumowanie wyników z uwzględnionych w opracowaniu [8] badań oceniających satysfakcję pacjentów w zależności od formy podawania leku (SC vs IV).

Badanie	Populacja	Wyniki
Lugtenburg 2017 [19]	Wcześniej nieleczony chłoniak rozlany z dużych komórek B N = 428: Rytuksymab SC: 369, Rytuksymab IV: 203	Wpływ na samopoczucie pacjenta w sferze fizycznej (średni wynik (SD), skala 0-100): 81,5 (16,8) dla IV 86,2 (14,0) dla SC Wpływ na samopoczucie pacjenta w sferze psychologicznej (średni wynik, skala 0-100): 78,7 (18,2) dla IV 85,7 (13,9) dla SC Wpływ na czynności codzienne (średni wynik, skala 0-100): 57,4 (19,2) dla IV 83,8 (16,1) dla SC Wygodność (średni wynik, skala 0-100): 60,1 (17,5) dla IV 82,3 (13,4) dla SC Satysfakcja (średni wynik, skala 0-100): 77,4 (18,2) dla IV 89,6 (12,1) dla SC
Rummel 2017 [16]	Chłoniak rozlany z dużych komórek B lub chłoniak grudkowy leczony rytuksymabem podskórnym i dożylnym N = 740	Wpływ na samopoczucie pacjenta w sferze fizycznej (mediana (IQR), skala 0-100): 83,3 (75,0–91,7) dla IV 83,3 (75,0–91,7) dla SC Wpływ na samopoczucie pacjenta w sferze psychologicznej (mediana (IQR), skala 0-100): 80,0 (70,0–90,0) dla IV 87,5 (75,0–95,0) dla SC Wpływ na czynności codzienne (mediana (IQR), skala 0-100): 58,3 (41,7–83,3) dla IV 83,3 (83,3–100,0) dla SC Wygodność (mediana (IQR), skala 0-100): 58,33 (41,7–75,0) dla IV 83,33 (75,0–91,7) dla SC Satysfakcja (mediana (IQR), skala 0-100): 75,0 (62,5–87,5) dla IV 87,50 (75,0–100,0) dla SC
Garcia-Munoz 2020 [24]	Pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B lub z chłoniakiem grudkowym, przechodzący z leczenia dożylnego rytuksymabem w	Poprawa od początku do końca leczenia indukcyjnego (4-7 dawek), skala 0-100: Wpływ na samopoczucie pacjenta w sferze fizycznej: 6,3 punktu Wpływ na samopoczucie pacjenta w sferze psychologicznej: 15 punktów Wpływ na czynności codzienne: 29 punktów Wygodność: 33,1 punktu Satysfakcja: 17 punktów

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Populacja	Wyniki
	ramach terapii indukcyjnej na formę podskórną: N = 133	
	Pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B lub z chłoniakiem grudkowym, przechodzący z leczenia dożylnego rytuksymabem w ramach terapii podtrzymującej na formę podskórną	<p>Poprawa od wizyty początkowej do końca leczenia podtrzymującego, skala 0-100:</p> <p>Wpływ na samopoczucie pacjenta w sferze fizycznej: 3,5 punktu</p> <p>Wpływ na samopoczucie pacjenta w sferze psychologicznej: 10,3 punktu</p> <p>Wpływ na czynności codzienne: 26,4 pkt</p> <p>Wygoda: 36,2 punktu</p> <p>Satysfakcja: 20,8 pkt</p>

SD-odchylenie standardowe; IQR – rozstęp międzykwartylowy; SC – podskórnie; IV - dożylnie

Wpływ formy podawania leku na oszczędność czasu pacjentów

Podanie podskórne leku, dzięki krótszemu czasowi trwania administracji leku, pozwala na większą oszczędność czasu pacjentów, zapobiegając m.in. utracie godzin pracy czy nauki przez chorych [11], [18].

Badania dotyczące trastuzumabu

W badaniach porównujących podawanie trastuzumabu podskórnie i dożylnie w leczeniu raka piersi, wykazano, że zastosowanie leku w formie podskórnej, pozwoliło pacjentom zaoszczędzić od 20 do nawet 120 minut spędzonych w klinice podczas jednego podania leku (szczegóły tabela poniżej). Zaoszczędzenie czasu przez pacjenta miało pozytywny wpływ na jego zdolność do pracy. Istotnie mniej pacjentów otrzymujących trastuzumab podskórnie ($p = 0,0223$) było zwolnionych z pracy [25] i doświadczyło ponad 3-krotnie mniejszej utraty produktywności (2,15 vs 0,60 dnia roboczego) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi lek dożylnie [26].

Tabela 27. Podsumowanie wyników z uwzględnionych w opracowaniu [8] badań oceniających oszczędność czasu pacjentów w zależności od formy podawania leku (SC vs IV).

Badanie	Populacja	Wyniki
Olofsson 2016 [25]	HER2-dodatni rak piersi; N = 195: Trastuzumab SC: 94 Trastuzumab IV: 101	<ul style="list-style-type: none"> • Istotnie statystycznie krótszy czas spędzony przez pacjenta w szpitalu w przypadku podania SC w porównaniu do podania IV: <ul style="list-style-type: none"> ○ 101 min (średnia, $p = 0,0499$) podczas pierwszej wizyty ○ 23 min (średnia, $p = 0,0033$) podczas kolejnych wizyt • Istotna statystycznie różnica pod względem liczby pacjentów biorących urlop na korzyść podawania podskórnego (5% dla SC vs 14% dla IV; $p = 0,0223$)
Tjalma 2018 [20]	HER2-dodatni rak piersi; N=130: Trastuzumab SC: 65 Trastuzumab IV: 65	<ul style="list-style-type: none"> • 71% krótszy całkowity czas spędzony przez pacjenta na oddziale dziennej opieki onkologicznej w przypadku podania SC w porównaniu do podania IV <ul style="list-style-type: none"> ○ 50,2 min (średnia) dla SC ○ 172,7 min (średnia) dla IV

SC – podskórnie; IV - dożylnie

Wpływ formy podawania leku na jakość życia pacjentów

Podskórne podawanie leku wykazuje potencjał w zakresie poprawy jakości życia pacjentów.

Dane z przeglądów systematycznych

W kilku opracowaniach wtórnych będących przeglądem systematycznym, stwierdzono, że podawanie leku podskórnym może poprawić jakość życia pacjenta w porównaniu podaniem dożylnym. Wnioski te oparto na wynikach uzyskanych z zastosowaniem ulepszonych miar jakości życia jak np. EQ5D lub kwestionariusze satysfakcji z leczenia [9], [27].

Badania dotyczące trastuzumabu

Wykazano, że podawanie leku podskórnym poprawia jakość życia pacjentów w wyniku większej wygody związanej z krótszym czasem podawania i oszczędnością czasu [11].

Badania dotyczące rytuksymabu

W badaniu klinicznym oceniającym jakość życia podczas zmiany leczenia z rytuksymabu IV na rytuksymab SC, obserwowano lepszą jakość życia (ocenioną w skali EQ5D) po podaniu podskórnym [24].

Wpływ formy podawania leku na efektywność systemu ochrony zdrowia

Wyniki badań oceniających wpływ rytuksymabu lub trastuzumabu podawanych podskórnym na efektywność działania systemu opieki zdrowotnej wykazały, że dzięki dostępności tych leków w formie do podania podskórnego, zwiększa się przepustowość centrów infuzyjnych, a w konsekwencji wzrasta liczba dostępnych dla pacjentów terminów wizyt i skróceniu ulegają listy oczekujących chorych na podanie wymaganych leków w formie wlewu dożylnego [11], [19]-[23].

Wpływ formy podawania leku na czas trwania administracji leku

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury wykazano, że zastosowanie trastuzumabu podawanego podskórnym w leczeniu raka piersi, pozwoliło na skrócenie czasu koniecznego do podania leku w porównaniu do formy dożylnego [11].

Zastosowanie leku podawanego podskórnym umożliwiło uzyskanie od 2 do nawet 13 razy krótszego czasu trwania administracji leku (w zależności od miejsca badania i rodzaju ocenianego leku) w porównaniu z podaniem w postaci wlewu dożylnego (szczegóły przedstawiono w Tabeli 22).

W badaniu oceniającym leczenie trastuzumabem pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi wykazano, że zmiana formy podania leku z dożylnego na podskórną skutkowała o ponad 70% krótszym

czasem podania leku. Po zastosowaniu ekstrapolacji tych danych na populację europejską (uwzględniając dane dla 5 państw: Anglii i Walii, Francji, Niemiec, Włoch i Hiszpanii) oszacowano, że zmiana formy podania leku z dożylnego na podskórną przekłada się na 64 383 8-godzinnych oszczędności czasu spędzanego na podawanie leku, w ciągu jednego roku [21].

Wpływ formy podania leku na czas pracy pracowników służby zdrowia

Wykazano, że stosowanie leków podawanych podskórnie w porównaniu podania na drodze wlewu dożylnego pozwala ograniczyć czas pracy pracowników służby zdrowia.

Podanie podskórne wiąże się nawet z 2-krotnie krótszym czasem przygotowania do podania leku w porównaniu do wlewu dożylnego, na co wskazują badania dotyczące rytuksymabu [28], [29].

Znacząco skrócił się również czas aktywnej pracy (przygotowanie leku i pacjenta, monitorowanie przebiegu podawania leku, monitorowanie pacjenta po podaniu, czynności końcowe) pracowników służby zdrowia HCP, odpowiednio o 32% i 53,5% w przypadku rytuksymabu i trastuzumabu [21], [22]. Ponadto w niektórych badaniach dotyczących rytuksymabu lub trastuzumabu odnotowano nawet pięciokrotnie większe skrócenie czasu aktywnej pracy pracowników służby zdrowia po zastosowaniu leku podawanego podskórnie w porównaniu z podawaniem dożylnym, jednak w tych badaniach nie podano informacji o istotności statystycznej (Tabela 22).

Krótszy czas podawania leku jak i krótszy całkowity czas pracownika służby ochrony zdrowia poświęcony jednemu pacjentowi w przypadku podawania leku w formie podskórnej, pozwala na obsługę większej liczby pacjentów i większą elastyczność w planowaniu wizyt [11], [23], [28]. Zaoszczędzenie czasu personelu medycznego może również przełożyć się na poprawę jakości opieki, dzięki możliwości poświęcenia większej ilości czasu na monitorowanie, udzielanie informacji pacjentowi i wykonywanie innych obowiązków [19], [30].

Tabela 28. Podsumowanie wyników z uwzględnionych w opracowaniu [8] badań oceniających oszczędność czasu koniecznego do podania leku oraz oszczędność czasu pracowników służby ochrony zdrowia w przypadku podania podskórnego leku.

Badanie	Populacja	Czas konieczny na podanie leku	Czas pracy pracowników służby zdrowia
De Cock 2015 [21]	HER-2 dodatni, wczesny rak piersi, pacjentki leczone trastuzumabem SC lub IV	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja o 71,0% (HHS) lub 73,1% (SUID) w porównaniu z formą dożylną ($p < 0,0001$) <ul style="list-style-type: none"> ○ 20,9 min (średnia) dla SID SC ○ 22,6 min (średnia) dla HHS SC ○ 77,8 min (średnia) dla IV 	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja o 53,5% (HHS) lub 40,9% (SUID) w porównaniu z formą dożylną ($p < 0,0001$) <ul style="list-style-type: none"> ○ 14,8 min (średnia) dla SID SC ○ 18,8 min (średnia) dla HHS SC ○ 31,8 min (średnia) dla IV
De Cock 2016 [22]	Pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym leczeni rytuksymabem podskórnym lub dożylnym	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja o 74% względem podania dożylnego; ($p < 0,0001$) <ul style="list-style-type: none"> ○ 67,3 minuty (średnia), w tym 8,3 minuty na wstrzyknięcie podskórne ○ 262,1 min (średnia), w tym 180,9 min wlewu 	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja o 32% średniego aktywnego czasu pracy pracownika ochrony zdrowia względem podania dożylnego; ($p < 0,0001$) <ul style="list-style-type: none"> ○ 23,7 minuty (średnia) dla SC ○ 35,0 min (średnia), dla IV

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Populacja	Czas konieczny na podanie leku	Czas pracy pracowników służby zdrowia
		dożylnego	
Lopez-Vivanco 2017 [30]	HER-2 dodatni rak piersi (N=307): trastuzumab SC (N=148) trastuzumab IV (N=159)	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja o 80% w stosunku do IV <ul style="list-style-type: none"> ○ 20 min (średnio) dla SC ○ 101 min (średnio) dla IV 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-krotne skrócenie aktywnego czasu pracy pracownika ochrony zdrowia względem podania dożylnego; • 13,2 min (średnio) dla SC <ul style="list-style-type: none"> ○ 27,2 min (średnio) dla IV
Tjalma 2018 [20]	HER-2 dodatni rak piersi (N=130): trastuzumab SC (N=65) trastuzumab IV (N=65)	<ul style="list-style-type: none"> • 13 -krotna redukcja vs IV <ul style="list-style-type: none"> ○ 10,6 min (średnio) dla SC ○ 136,7 min (średnio) dla IV 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 -krotna redukcja vs IV <ul style="list-style-type: none"> ○ 13,9 min (średnio) dla SC ○ 67,6 min (średnio) dla IV
Rule 2014 [31]	Pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym leczeni rytuksymabem SC lub IV	<ul style="list-style-type: none"> • 5 -krotna redukcja vs IV <ul style="list-style-type: none"> ○ 45,7 min (średnio) dla SC ○ 238,8 min (średnio) dla IV 	<ul style="list-style-type: none"> • ponad 4-krotna redukcja vs IV <ul style="list-style-type: none"> ○ 48,5 min (średnio) dla SC ○ 223,3 min (średnio) dla IV
Stewart 2020 [29]	Pracownicy służby zdrowia leczący pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym leczonych rytuksymabem SC lub IV, N=55	<ul style="list-style-type: none"> • 4 -krotna redukcja vs IV <ul style="list-style-type: none"> ○ 41,3 min (średnio) dla SC ○ 166,9 min (średnio) dla IV 	<ul style="list-style-type: none"> • ponad 3-krotna redukcja vs IV w czasie pracy pielęgniarki <ul style="list-style-type: none"> ○ 32,2 min (średnio) dla SC ○ 118,5 min (średnio) dla IV

HHS – (ang. *handheld syringe*), ręczna strzykawka; SUID – (ang. *single-use injection device*), jednorazowe urządzenie do wstrzykiwań.

Perspektywa przeprowadzania zabiegów infuzyjnych



7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania natalizumabu SC u pacjentów z RRMS. Jednak należy zaznaczyć, że brak badań o niższej wiarygodności wynika najprawdopodobniej z faktu, że natalizumab podawany podskórnie został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (data: 26.03.2021) [32], w związku z czym możliwość jego zastosowania w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej była ograniczona.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania natalizumabu SC u pacjentów z RRMS.

9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU

Ze względu na brak dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu SC, poza wynikami randomizowanych badań klinicznych omówionych w zasadniczej części niniejszej analizy oraz uwzględniając fakt, że wyniki tych badań wskazały na porównywalne profile bezpieczeństwa natalizumabu SC oraz natalizumabu IV, w celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podawanego podskórnie (produkt leczniczy Tysabri®), zdecydowano o przedstawieniu danych dotyczących natalizumabu bez względu na formę podania leku z raportów o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB).

Podsumowując, dodatkową analizę bezpieczeństwa natalizumabu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Tysabri® [32], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [33], zaleceń i rekomendacji wydanych przez EMA dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [34], [35], [36], [37], [38], wydanego przez FDA komunikatu dotyczącego związanego ze stosowaniem natalizumabu ryzyka wystąpienia PML [39] oraz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu zebranych w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS prowadzonym przez FDA [40].

Dodatkowo, na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [41], poza podsumowaniem raportów o zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych do *Lareb*, odnaleziono również odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO). Z kolei na stronie *Health Canada* odnaleziono informacje dla pracowników służby zdrowia, dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w kontekście ryzyka wystąpienia PML [42], a na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) informacje dotyczące aktualizacji środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML podczas leczenia natalizumabem [43] oraz odniesienia do zaleceń EMA dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [44], [45], [46].

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa natalizumabu, w oparciu o dane wyekstrahowane z uwzględnionych publikacji oraz baz danych, znajduje się w Aneksie, rozdz. 15.5.

9.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania natalizumabu (w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia dróg moczowych, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, bóle stawów oraz zmęczenie [32], [33]. Zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia podczas leczenia natalizumabem: reakcji na infuzję, reakcji nadwrażliwości, powstawania przeciwciał anty-natalizumab, zakażeń, w tym PML i zakażeń oportunistycznych, niekorzystnego oddziaływania na wątrobę, niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej, nowotworów złośliwych, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, nudności, zmęczenia, zawrotów głowy, bólu stawów, obecności przeciwciał swoistych dla leku, duszności, wymiotów, świądu, wysypki, pokrzywki (szczegółowe zestawienie wszystkich raportowanych działań niepożądanych przedstawiono w [32]).

Najszerzej omówiony problem stanowi ryzyko wystąpienia PML w trakcie stosowania natalizumabu [32], [33], [34], [37], [36], [38], [39], [42], [43], [46]. Wskazano m.in., że bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie PML, co w konsekwencji przyczynia się do uzyskania lepszych wyników u pacjentów, u których wystąpił PML. Czynniki ryzyka PML są: obecność przeciwciał przeciwko JCV, długi czas leczenia Tysabri®, zwłaszcza powyżej 2 lat oraz wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi. U pacjentów z większym ryzykiem rozwoju PML leczenie produktem Tysabri należy kontynuować tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko, a jeśli w dowolnym momencie terapii podejrzewa się wystąpienie PML, leczenie natalizumabem należy przerwać do czasu wykluczenia PML. U pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy) zgodnie z wytycznymi zawartymi w Informacji dla lekarza dotyczącej postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tysabri® [32], [36]. Należy jednak zaznaczyć, że według aktualnych dowodów klinicznych, ryzyko PML w trakcie leczenia natalizumabem jest niskie, a nawet niższe niż wcześniej szacowano, przy wartościach wskaźnika przeciwciał wynoszących 0,9 lub mniej i znacznie wzrasta u pacjentów z wartościami wskaźnika powyżej 1,5, którzy byli leczeni natalizumabem dłużej niż 2 lata [36].

Podsumowując, natalizumab charakteryzuje się stosunkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa, jednak należy mieć na uwadze ryzyko wystąpienia PML i w przypadku

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



długotrwałej terapii ocenić relację pomiędzy korzyściami a ryzykiem wynikającym z leczenia natalizumabem.

10. DYSKUSJA

Stwardnienie rozsiane (ang. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinacji (tzw. demielinacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym. Najczęściej występującą (około 71% wszystkich chorych na SM) formą SM jest postać rzutowo-remisyjną (RRSM). W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów choroby [75], [82].

Wyleczenie SM jest niemożliwe, zatem pacjent będzie się zmagał z chorobą przez całe swoje życie. Jest to choroba, która może znacznie obniżać jakość życia i utrudniać normalne funkcjonowanie. Przewidzenie progresji choroby jest bardzo trudne, czasem niemożliwe, gdyż jest to kwestią indywidualną. Rokowania zależą głównie od fazy zachorowania, w jakiej pacjent się znajduje [83].

Stwardnienie rozsiane ma negatywny wpływ na większość obszarów życia, co prowadzi do znacznego obniżenia jego jakości. U większości chorych SM wywiera wpływ na wszystkie aspekty ich życia, zmianie ulegają plany i decyzje odnośnie przyszłości jak i stosunki rodzinne, przyjacielskie czy relacje z otoczeniem.

Stwardnienie rozsiane obejmuje coraz większą część światowej populacji. Szacuje się, że na świecie choruje około 2,8 mln osób [93], z czego około 500 tysięcy w Europie, a około 400 tysięcy w Stanach Zjednoczonych [80]. Średni współczynnik zapadalności na SM w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tysięcy, natomiast w Polsce wynosi 1,5-3,7 przypadków na 100 tysięcy osób na rok [80]. Najnowsze dane z Atlasu MS wskazują, że chorobowość SM w Europie wynosi 133 na 100 tysięcy mieszkańców [93].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1).

Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej [32].

Natalizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji został dopuszczony do obrotu 27 czerwca 2006 roku, a w Polsce od 2013 roku został objęty finansowaniem w leczeniu stwardnienia

zaliczany jest do preparatów o wysokiej skuteczności pod względem redukcji rocznego wskaźnika rzutów choroby [91], a ponadto jako pierwszy lek modyfikujący przebieg choroby pozwolił uczestnikom badania klinicznego osiągnąć potwierdzoną 12-tygodniową poprawę sprawności [92]. Dodatkowo, skuteczność kliniczną oraz dobrze ugruntowany profil bezpieczeństwa natalizumabu potwierdzają wyniki uzyskane w ramach trwającego programu monitorującego leczenie natalizumabem (Tysabri®, IV) u pacjentów z RRMS w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej na całym świecie [90]. W listopadzie 2017 r. programem objętych było 6148 pacjentów. Ogółem u 829 pacjentów (13,5%) wystąpiło ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE), przy czym najczęściej były to różnego rodzaju zakażenia (4,1%). U pięćdziesięciu trzech pacjentów (0,9%) potwierdzono wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. Uzyskane wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu, a co więcej nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Łącznie w trakcie trwania programu: 3210 pacjentów (52,2%) przerwało stosowanie natalizumabu, a 2117 (34,4%) wycofało się z udziału w programie. Mediana czasu leczenia natalizumabem wynosiła 3,3 (zakres 0–11,6) lat, a mediana czasu obserwacji 5,2 (zakres 0–10,8) lat. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w trakcie leczenia natalizumabem wynosił 0,15, co stanowi 92,5% spadek częstości nawrotów w porównaniu z rokiem sprzed rozpoczęcia leczenia. Dziesięcioletnie skumulowane prawdopodobieństwo zmniejszenia niepełnosprawności wynosiło 33,1% [90].

W związku z powyższym należy stwierdzić, że natalizumab **jest wysoce skutecznym lekiem w terapii RRMS, który jest stosowany w praktyce klinicznej już od wielu lat. Wyniki badań klinicznych, w tym również badań długookresowych wykazały, że stosowanie natalizumabu pozwala m.in. zmniejszyć aktywność choroby, częstotliwość nawrotów i progresję niepełnosprawności [84], [90]. W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, kwalifikujących się do leczenia natalizumabem, których codzienne funkcjonowanie w wyniku wysokiej aktywności choroby lub jej szybkiego i ciężkiego przebiegu jest znacznie utrudnione, zapewnienie dostępu do alternatywnej formy podawania niezbędnego leku, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną.**

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w związku z ubieganiem się przez

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu medycznych baz danych, zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (badanie REFINE [1]-[5] oraz badanie DELIVER [6]-[7]), w których m.in. oceniano efektywność kliniczną natalizumabu SC stosowanego w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w porównaniu do natalizumabu IV.

Nie zidentyfikowano natomiast żadnych badań (opracowań) wtórnych ani badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania natalizumabu SC w leczeniu RRMS. Jednak należy zaznaczyć, że brak badań o niższej wiarygodności wynika najprawdopodobniej z faktu, że natalizumab podawany podskórnie został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (tj. 26.03.2021 roku), w związku z czym możliwość jego zastosowania w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej była ograniczona.

W związku z odnalezieniem dwóch badań z randomizacją porównujących stosowanie natalizumabu SC względem natalizumabu IV w populacji pacjentów z RRMS rozważano możliwość przeprowadzenia meta-analzy wyników tych badań.

Badanie REFINE [1]-[5] było randomizowanym badaniem klinicznym II fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentów z RRMS w wieku 18-55 lat, leczonych wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy, u których nie obserwowano rzutów choroby w ostatnim roku. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 60 tygodni (w przypadku randomizowanej fazy badania).

Z kolei badanie DELIVER [6]-[7] było randomizowanym badaniem klinicznym I fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentów z SPMS lub RRMS (w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z RRMS), którzy nie byli wcześniej leczeni natalizumabem. Okres leczenia w badaniu DELIVER [6]-[7] wynosił 32 tygodnie.

Ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami REFINE [1]-[5] oraz DELIVER [6]-[7] m.in. pod względem:

- fazy badania (II vs I),
- charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów (pacjenci wcześniej leczeni natalizumabem, vs pacjenci wcześniej nieleczeni natalizumabem),
- czasu trwania okresu obserwacji (60 tygodni vs 32 tygodnie),

przeprowadzenie agregacji danych z ww. badań było przeciwwskazane. W związku z tym wyniki z obu badań przedstawiono oddzielnie.

Wyniki zidentyfikowanych badań REFINE [1]-[5] i/lub DELIVER [6]-[7] wskazały na **porównywalną skuteczność kliniczną natalizumabu SC względem natalizumabu IV w terapii pacjentów z RRMS**, w zakresie między innymi: zmian widocznych w obrazie MRI, rocznego wskaźnika nawrotów choroby, odsetka pacjentów z nawrotem choroby, konieczności stosowania leczenia ratunkowego, stanu funkcjonalnego pacjenta ocenianego w skali MSFC, oceny funkcji poznawczych w skali SDMT, samopoczucia w skali VAS czy zaburzeń widzenia w skali VFT [1], [2], [6]. Jedynie w badaniu DELIVER przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie przewagę natalizumabu SC względem natalizumabu IV w zakresie stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS po 32 tygodniach terapii. Analizując wyniki z badania DELIVER [6] należy jednakże mieć na uwadze szereg aspektów, które mogą mieć wpływ na uzyskane różnice:

- niską liczebność badanych grup pacjentów,
- sposób przedstawienia danych (w badaniu podano wynik w skali EDSS po 32 tygodniach terapii; nie podano natomiast zmiany wyniku w skali EDSS dla grupy badanej i kontrolnej względem wartości wyjściowych);
- znaczne różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami uwzględnionymi w badaniu w zakresie wyjściowego wyniku w skali EDSS (2,6 vs 4,1 punktu), które wskazują, że pacjenci z grupy kontrolnej cechowali się liczbowo wyższym stopniem niepełnosprawności.

Uwzględniając w obliczeniach zmianę wyniku w skali EDSS względem wartości wyjściowych, wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie

Ponadto, w badaniu REFINE [1] wykazano brak istotnych różnic pomiędzy ocenianymi formami podawania natalizumabu w zakresie odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności.

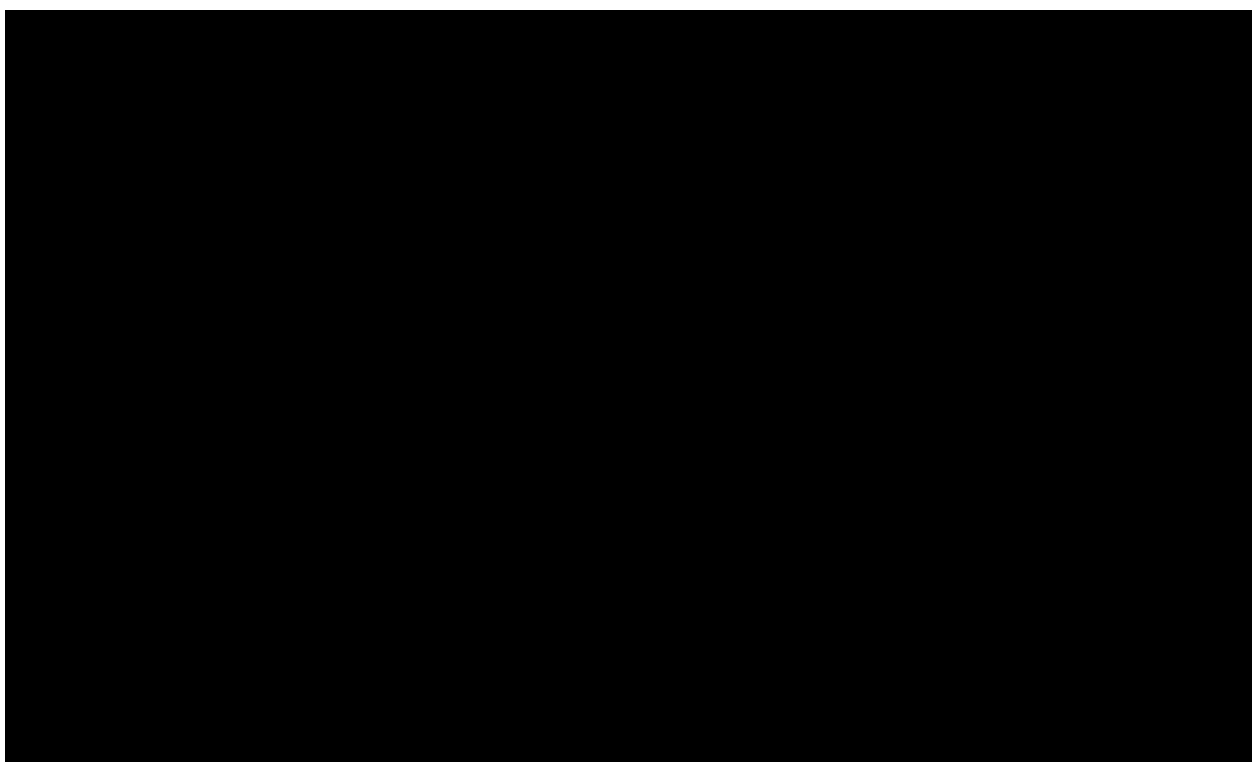
W związku z powyższym w niniejszej analizie wnioskowano o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego (co pozostaje w zgodzie z wynikami badania REFINE).

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Obserwowane u pacjentów z RRMS leczonych natalizumabem SC (biorących udział w badaniach REFINE oraz DELIVER) niskie wskaźniki nawrotów, brak występowania nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem czy średnie liczby nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych są zgodne również z wynikami innych badań dotyczących stosowania natalizumabu IV w terapii RRMS [84], [85], [86], co dodatkowo potwierdza porównywalną skuteczność natalizumabu SC względem natalizumabu IV, którego skuteczność kliniczna w analizowanym wskazaniu jest już dobrze poznana i udowodniona.

Również, przedstawione w obu badaniach wyniki wskazujące na porównywalne profile farmakokinetyczne i farmakodynamiczne analizowanych opcji terapeutycznych pozwalają przypuszczać, że podskórne podanie natalizumabu najprawdopodobniej pozwoli uzyskać podobną skuteczność kliniczną jak przy podaniu w formie wlewu dożylnego.



W przypadku analizy profilu bezpieczeństwa, w badaniach REFINE i DELIVER nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w zakresie częstości zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych czy tolerancji leczenia. W związku z czym można stwierdzić, że profil bezpieczeństwa natalizumabu SC jest zgodny z dobrze udokumentowanym i znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego w formie wlewu dożylnego. Co warto zaznaczyć, w obu badaniach raportowano niską częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w trakcie leczenia natalizumabem SC [1], [2], [6] oraz bardzo niską częstość występowania nadwrażliwości na zastosowane leczenie [1], [2]. Ważną kwestię ze względu na efektywność terapii stanowi również fakt,

że w żadnym z badań u pacjentów stosujących natalizumab SC nie odnotowano występowania przeciwciał anty-natalizumab [1], [2], [6].

Jednak interpretując wyniki powyżej omówionych badań, należy mieć na uwadze ich istotne ograniczenia, przede wszystkim fakt, że badaniu DELIVER nie przedstawiono informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: *superiority* czy *non-inferiority*. Należy zaznaczyć, że w przypadku badania DELIVER [6]-[7] analizowano bardzo małe grupy pacjentów, a samo badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Dodatkowo okres leczenia i obserwacji w badaniu DELIVER był stosunkowo krótki (32 tygodnie), jednak w badaniu REFINE dane raportowano dla znacznie dłuższego okresu leczenia i obserwacji – 60 tygodni, a więc wystarczająco długo, aby możliwe było zaobserwowanie efektów klinicznych porównywanych opcji terapeutycznych. W przypadku obu badań oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jest niejasne.

Populację pacjentów analizowaną w badaniu REFINE [1]-[5] stanowili chorzy w wieku 18-55 lat, ze zdiagnozowaną RRMS, leczeni wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy, bez rzutów choroby w ostatnim roku. Z kolei populację pacjentów analizowaną w badaniu DELIVER [6]-[7] (subpopulacja pacjentów z RRMS uwzględniona w niniejszej analizie klinicznej) stanowili pacjenci w wieku $\geq 18-65$ lat, nieleczeni wcześniej natalizumabem, ze zdiagnozowaną RRMS i stopniem niepełnosprawności ocenionym w skali EDSS na 0,0-6,5. W przypadku badania DELIVER większość pacjentów otrzymywała wcześniej inną terapię SM, natomiast w badaniu REFINE, nie przedstawiono informacji czy przed wdrożeniem u pacjentów natalizumabu stosowane były inne leki wskazane w terapii SM.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, można uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszego opracowania zasadniczo odpowiada w istotnym

stopniu docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania natalizumabu SC w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić jako średniowysoką.

Dawka natalizumabu podawanego zarówno podskórnie jak dożylnie wynosiła 300 mg co 4 tygodnie, co jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w ChPL Tysabri® [32]. W związku z tym reprezentatywność interwencji w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest wysoka, ze względu na relatywnie wysoką reprezentatywność zarówno populacji jak i interwencji.

W odnalezionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: zmiany w obrazie MRI (łącznie średnia liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI, zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2, obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem), roczny wskaźnik rzutów, zmiana stopnia niepełnosprawności (oceniana w skali EDSS, MSFC oraz za pomocą innych testów oceniających dysfunkcje neurologiczne), immunogenność (odsetek pacjentów z obecnością przeciwciał anty-natalizumab), odsetek pacjentów z nawrotami, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane.

Podsumowując, natalizumab jest uznanym lekiem stosowanym w terapii rzutowej postaci stwardnienia rozsianego. Wyniki badań, uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej, potwierdziły skuteczność natalizumabu podawanego podskórnie m.in. w zakresie ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia częstości nawrotów choroby, jak również wskazały na porównywalną efektywność kliniczną (skuteczność i bezpieczeństwo) natalizumabu SC względem komparatora (natalizumab IV). Zastosowanie natalizumabu podawanego podskórnie umożliwia znaczne skrócenie czasu podawania leku (około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95% i trwać zaledwie kilka minut)², nie wymaga wizyty w

² Wg ChPL dla leku Tysabri® IV wlew trwa 1-godzinę plus dodatkowo 1 godzina obserwacji po podaniu wlewu, dla leku Tysabri® SC podanie trwa kilka minut (dwa proste zastrzyki podskórne, szacowany czas około 5 minut), następnie 1 godzina obserwacji, ale tylko w czasie pierwszych 6 dawek. Następnie 1-godzinną obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



specjalistycznej placówce uprawnionej do wykonywania infuzji dożylnych, a także ułatwia leczenie pacjentów z utrudnionym dostępem do żył, co bezpośrednio przekłada się na poprawę jakości życia chorych oraz satysfakcję ze stosowanej terapii. Dostęp do podskórnej postaci natalizumabu może również przyczynić się do redukcji kosztów medycznych związanych ze zużyciem materiałów medycznych oraz kosztów związanych z prewencją zakażeń szpitalnych. Zapewnienie dostępu do alternatywnej formy podawania niezbędnego leku, pacjentom kwalifikującym się do leczenia natalizumabem pozwoli zminimalizować niedogodności związane z leczeniem i poprawić komfort życia osób cierpiących na RRMS.

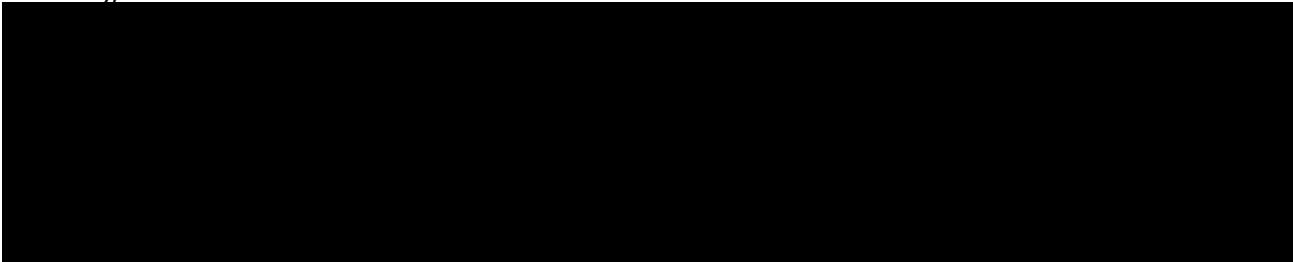
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią jedyne dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- wnioskowanie o skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwie stosowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRMS opiera się jedynie na wynikach 2 badań RCT (jednego fazy I oraz jednego fazy II),

- 
- nie zidentyfikowano żadnych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania natalizumabu SC w analizowanym wskazaniu, co najprawdopodobniej wynika z faktu, że natalizumab podawany podskórnie został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (tj. 26.03.2021 roku), w związku z czym brak jest jeszcze danych z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej,
 - nie zidentyfikowano żadnych badań (opracowań) wtórnych dotyczących zastosowania natalizumabu SC w analizowanym wskazaniu,
 - brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników dwóch zidentyfikowanych badań RCT, ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami (m.in. w zakresie metodyki badania, charakterystyki pacjentów, okresu obserwacji).

Ograniczenia randomizowanego badania REFINE [1]-[5]:

- nie przedstawiono informacji o zastosowanej metodzie randomizacji jak również sposobu utajnienia jej kodu,
- pacjenci i badacze byli zamaskowani jedynie w zakresie stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy podawania leku, jednak wydaje się, że w przypadku, gdy obydwie analizowane grupy otrzymywały aktywne leczenie za pomocą tej samej

substancji, jedynie różniące się formą administracji leku, wpływ wiedzy pacjenta i personelu w tym zakresie na uzyskiwane wyniki jest marginalny,

- brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej w zakresie rocznego wskaźnika rzutów i zmiany wyniku w skali EDSS, ze względu na brak przedstawienia w publikacji referencyjnej danych dotyczących miar rozrzutu dla tego punktu końcowego.

Ograniczenia randomizowanego badania DELIVER [6]-[7]:

- brak zamaskowania – badanie otwarte, jednak wydaje się, że w przypadku gdy obydwie analizowane grupy otrzymywały tą samą substancję aktywną, jedynie różniąc się formą administracji leku, wpływ wiedzy pacjenta i personelu w tym zakresie na uzyskiwane wyniki jest marginalny,
- badanie przeprowadzone wyłącznie w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych,
- brak informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: *superiority* czy *non-inferiority*,
- bardzo małe liczebności analizowanych grup pacjentów (po 12 chorych),
- stosunkowo krótki okres leczenia i obserwacji – 32 tygodnie,
- pomiędzy analizowanymi grupami występowały pewne różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, m.in.:
 - w grupie stosującej natalizumab SC średnia wieku była nieco niższa niż w grupie stosującej formę dożylną (40,6 vs 48,1 lat),
 - w grupie stosującej natalizumab SC było mniej kobiet niż w grupie stosującej formę dożylną (58% vs 82%),
 - w grupie stosującej natalizumab SC 83% pacjentów stosowało wcześniej inne leczenie stwardnienia rozsianego, podczas gdy w grupie stosującej natalizumab w formie dożylną 100% pacjentów przyjmowało wcześniej inne leczenie,
 - w grupie stosującej natalizumab SC liczba nawrotów choroby w ostatnich 3 latach była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,6),
 - w grupie stosującej natalizumab SC czas od ostatniego nawrotu choroby był dwukrotnie krótszy niż w grupie stosującej formę dożylną (14,7 vs 27,9 miesięcy),
 - w grupie stosującej natalizumab SC wyjściowa średnia liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,2),
- nie przedstawiono żadnych danych liczbowych z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych (przedstawiono jedynie informację o braku różnic pomiędzy analizowanymi grupami).

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Zidentyfikowano 2 badania RCT (I fazy, otwarte – badanie DELIVER [6]-[7] oraz II fazy, podwójnie zamaskowane – badanie REFINE [1]-[5]), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania, jak również profil farmakokinetyczny oraz farmakodynamiczny natalizumabu SC w leczeniu RRMS, w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV.
- II.** Ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami REFINE [1]-[5] oraz DELIVER [6]-[7] m.in. pod względem: fazy badania (II vs I), charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów (pacjenci wcześniej leczeni natalizumabem vs pacjenci wcześniej nieleczeni natalizumabem) czy czasu trwania okresu leczenia i obserwacji (60 tygodni vs 32 tygodnie), przeprowadzenie agregacji danych z ww. badań było przeciwwskazane - wyniki z obu badań przedstawiono oddzielnie.
- III.** W żadnym z ww. badań nie przeprowadzono analizy statystycznej mającej na celu wykazanie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.
- IV.** Natalizumab SC (300 mg co 4 tygodnie) cechuje się porównywalną skutecznością kliniczną w porównaniu do natalizumabu IV (300 mg co 4 tygodnie) m.in. pod względem: łącznej liczby unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI (0,02 vs 0,23), rocznych wskaźników nawrotów choroby (0,08 vs 0,07), odsetków pacjentów z nawrotem (9,1% vs 7,8%), odsetków pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności (4,8% vs 5,9%) czy konieczności stosowania leczenia ratunkowego (15,6% vs 17,0%) po 60 tygodniach leczenia – dane z badania REFINE [1], [2].
- V.** Stosowanie natalizumabu SC pozwala na utrzymanie stopnia niepełnosprawności oraz stanu funkcjonalnego pacjentów na stabilnym poziomie oraz niskiego rocznego wskaźnika rzutów (ARR=0,38), po 32 tygodniach leczenia [6].
- VI.** Natalizumab SC wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną względem natalizumabu IV pod względem oceny funkcji poznawczych w skali SDMT, stanu funkcjonalnego w skali MSFC czy zaburzeń widzenia w skali VFT a także zmiany liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 po 32 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych; dodatkowo u pacjentów po rozpoczęciu leczenia nie zaobserwowano występowania nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem w żadnej z analizowanych grup, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie [6].
- VII.** Stosowanie natalizumabu zarówno w formie SC jak i IV wiąże się z poprawą ogólnego samopoczucia pacjentów (ocenanego w skali VAS) [6].
- VIII.** Natalizumab SC oraz natalizumab IV charakteryzują się porównywalnym profilem farmakodynamicznym oraz farmakokinetycznym [1], [2], [6], jednak w przypadku natalizumabu IV stężenie natalizumabu w surowicy wykazuje typowy dwufazowy profil stężenia w zależności od czasu z szybką fazą dystrybucji i powolną fazą eliminacji. Natomiast w przypadku podania

podskórnego, natalizumab był powoli wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego, gdzie czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił od około 2 do 15 dni [6].

- IX.** Stosowanie natalizumabu SC nie wiązało się z wystąpieniem żadnych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, a profile bezpieczeństwa natalizumabu SC oraz natalizumabu IV są porównywalne. Raportowano niską częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w trakcie leczenia natalizumabem SC [1], [2], [6] oraz bardzo niską częstość występowania nadwrażliwości na zastosowane leczenie [1], [2]. Co istotne, u pacjentów nie odnotowano występowania przeciwciał anty-natalizumab [1], [2], [6].
- X.** Nie odnaleziono żadnych badań o niższej wiarygodności jak również żadnych opracowań/badań wtórnych dotyczących zastosowania natalizumabu SC w leczeniu pacjentów z RRMS.
- XI.** Dane z przeglądów systematycznych oraz badań klinicznych, dotyczących leków onkologicznych podawanych zarówno podskórnie jak i dożylnie, wskazały, że pacjenci wolą stosować lek podawany podskórnie niż dożylnie, głównie ze względu na większą wygodę takiego leczenia wynikającą ze skrócenia czasu spędzanego w klinice i mniejszego dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia. Dodatkowo podskórne podawanie leku w porównaniu do wlewu dożylnego może również poprawić efektywność systemu opieki zdrowotnej poprzez zmniejszenie obciążenia centrów infuzyjnych czy zmniejszenie czasu pracy personelu medycznego.

Podsumowując, natalizumab jest uznanym lekiem stosowanym w terapii rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, którego wysoką skuteczność oraz dobrze znany profil bezpieczeństwa potwierdzają dane z rzeczywistej praktyki klinicznej zgromadzone na przestrzeni ponad 15 lat (natalizumab IV). Natalizumab SC stanowi alternatywną formę podania leku względem formy dożylnej, charakteryzującą się porównywalnymi parametrami farmakokinetycznymi oraz farmakodynamicznymi, co wykazano w badaniach klinicznych. Co istotne, również skuteczność natalizumabu SC w zakresie ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia częstości nawrotów choroby została udowodniona w randomizowanych badaniach klinicznych. Dostęp do alternatywnej formy podania natalizumabu (podanie podskórne) stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na RRMS, ponieważ umożliwia znaczną poprawę komfortu ich życia. Obserwacje dotyczące leków onkologicznych jak np. trastuzumab czy rytuksymab, dostępnych w formie do podania dożylnego jak i podskórnego wskazują, że stosowanie leków podawanych podskórnie nie tylko stanowi znaczne udogodnienie dla pacjentów, ale również przekłada się na poprawę efektywności systemu opieki zdrowotnej (skrócenie czasu pracy personelu medycznego czy wykorzystania specjalistycznych zestawów infuzyjnych) oraz zmniejszenie kosztów terapii. Dodatkowo, podanie podskórne eliminuje potrzebę dostępu do żyły centralnej i zmniejsza ryzyko posocznicy związanej z obecnością cewnika.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Możliwość stosowania natalizumabu podawanego podskórnie pozwoli nie tylko znacznie skrócić czas niezbędny do podania leku (około 2-krotnie w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95% i trwać zaledwie kilka minut), ale także wyeliminuje konieczność wizyt w specjalistycznym centrum infuzyjnym, co bezpośrednio przekłada się na większy komfort terapii, jak również ułatwi leczenie pacjentów, w przypadku których dostęp do żył jest utrudniony.

13. BIBLIOGRAFIA

A. Badanie REFINE dotyczące porównania natalizumabu SC vs natalizumab IV

- [1] Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 14 DOI: 10.1177/13524585211003020
- [2] Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. Subcutaneous Natalizumab 300 mg Every 4 Weeks is Comparable to Standard Intravenous Dosing in REFINE: A Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Natalizumab Treatment Regimens in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. [^]7th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 18-25 kwiecień. 2015. Waszyngton.
- [3] Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. A randomized, blinded, parallel-group phase-2 study exploring the efficacy, safety, and tolerability of multiple natalizumab dosing regimens in patients with relapsing multiple sclerosis (REFINE). *European Journal of Neurology*. 2015;22:49. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.12805>
- [4] EudraCT Number 2010-024000-10 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024000-10/BE> (kwiecień 2021)
- [5] NCT01405820 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405820> (kwiecień 2021)

B. Badanie DELIVER dotyczące porównania natalizumabu SC vs natalizumab IV

- [6] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, i wsp. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(10):1254-1262
- [7] NCT00559702 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559702> (kwiecień 2021)

C. Opracowanie dotyczące porównania natalizumabu SC vs natalizumab IV na podstawie badań REFINE i DELIVER dostarczone przez Zamawiającego

- [8] Tysabri SC. (natalizumab SC) Global Value Dossier Supplement. Version 1.1. 25.03.2021.

Badania uwzględnione w ww. opracowaniu dostarczonym przez zamawiającego

- [9] Anderson KC, Landgren O, Arend RC, i wsp. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Future oncology (London, England)*. 2019;15(28):3267-81.
- [10] Assouline S, Buccheri V, Delmer A, i wsp. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(5):1001-9.
- [11] Dent S, Ammendolea C, Christofides A, i wsp. A multidisciplinary perspective on the subcutaneous administration of trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2019;26(1):e70-e80.
- [12] Fargier E, Ranchon F, Huot L, i wsp. SMABcare study: subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma. *Annals of hematology*. 2018;97(1):123-31.
- [13] Lazaro Cebas A, Cortijo Cascajares S, Pablos Bravo S, i wsp. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab: preference of HER2+ breast cancer patients and financial impact of its use. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2017;22(2):334-9.
- [14] Pivrot X, Gligorov J, Müller V, i wsp. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):962-70.
- [15] Rodrigues Ferreira A, Farias Azevedo E. Administration of Subcutaneous Monoclonal Antibodies in Patients With Cancer. *Oncology nursing forum*. 2019;46(1):E38-e47.
- [16] Rummel M, Kim TM, Aversa F, i wsp. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective,

- randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(4):836-42.
- [17] Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *The patient*. 2014.
- [18] Jackisch C, Müller V, Dall P, i wsp. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer - Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(6):566-73.
- [19] Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, i wsp. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica*. 2017;102(11):1913-22.
- [20] Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, i wsp. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;221:46-51.
- [21] De Cock E, Pivot X, Hauser N, i wsp. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer medicine*. 2016;5(3):389-97.
- [22] De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, i wsp. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PloS one*. 2016;11(6):e0157957.
- [23] Altini M, Gentili N, Balzi W, i wsp. The challenge of sustainability in healthcare systems: economic and organizational impact of subcutaneous formulations for rituximab and trastuzumab in onco-hematology. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2020:1-7.
- [24] García-Muñoz R, Quero C, Pérez-Persona E, i wsp. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study. *British journal of haematology*. 2020;188(5):661-73.
- [25] Olofsson S, Norrlid H, Karlsson E, i wsp. Societal cost of subcutaneous and intravenous trastuzumab for HER2-positive breast cancer - An observational study prospectively recording resource utilization in a Swedish healthcare setting. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2016;29:140-6.
- [26] O'Brien GL, O'Mahony C, Cooke K, i wsp. Cost Minimization Analysis of Intravenous or Subcutaneous Trastuzumab Treatment in Patients With HER2-Positive Breast Cancer in Ireland. *Clinical breast cancer*. 2019;19(3):e440-e51.
- [27] Dychter SS, Gold DA, Haller MF. Subcutaneous drug delivery: a route to increased safety, patient satisfaction, and reduced costs. *Journal of infusion nursing : the official publication of the Infusion Nurses Society*. 2012;35(3):154-60.
- [28] Ponzetti C, Canciani M, Farina M, Era S, Walzer S. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:227-33.
- [29] Stewart D, Aucoin JS, Crosbie T, Forman M, Lye E, Christofides A, et al. Update on the subcutaneous administration of rituximab in Canadian cancer centres. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2020;27(2):113-6.
- [30] Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, i wsp. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2017;19(12):1454-61.
- [31] Rule S, Collins GP, Samanta K. Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. *Journal of medical economics*. 2014;17(7):459-68.

D. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

EMA

- [32] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab w formie podskórnej, natalizumab w formie dożylniej) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf (kwiecień 2021).

- [33] EPAR Tysabri®. 4.2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tysabri-epar-medicine-overview_pl.pdf (kwiecień 2021).
- [34] Potwierdzenie zaleceń mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri W przypadku pacjentów narażonych na większe ryzyko, należy rozważyć stosowanie częstszych badań rezonansem magnetycznym. http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_Public_health_communication_PL.pdf; http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_Public_health_communication_EN.pdf (kwiecień 2021).
- [35] EMEA PRESS RELEASE EMEA concludes new advice to doctors and patients for Tysabri (natalizumab) needed 20.03.2008. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/emea-concludes-new-advice-doctors-patients-tysabri-natalizumab-needed_en.pdf (kwiecień 2021).
- [36] Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tysabri. 12.02.2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/updated-recommendations-minimise-risk-rare-brain-infection-pml-tysabri_en.pdf (kwiecień 2021).
- [37] European Medicines Agency recommends additional measures to better manage risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with Tysabri. 21.01.2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-additional-measures-better-manage-risk-progressive-multifocal_en.pdf (kwiecień 2021).
- [38] PRESS RELEASE European Medicines Agency recommends update of product information of Tysabri and risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 25.08.2008. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-update-product-information-tysabri-risk-progressive-multifocal_en.pdf (kwiecień 2021).

FDA

- [39] FDA Drug Safety Communication: New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-risk-factor-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml> (kwiecień 2021).
- [40] FDA. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2020; <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (kwiecień 2021).

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

- [41] Tysabri (natalizumab) reports submitted to Lareb. <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L04AA23&drug=TYSABRI+%28NATALIZUMAB%29> (kwiecień 2021).

Health Canada

- [42] Tysabri (natalizumab) – new safety information regarding progressive multifocal leukoencephalopathy (PLM) – for health professionals. May 2010. <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/14629a-eng.php> (kwiecień 2021).

URPLW MiPB

- [43] Natalizumab (Tysabri): aktualizacja środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML. 9 marca 2016. http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_DHCP_marzec2016.pdf (kwiecień 2021).
- [44] Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 10-13 kwietnia 2016 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-10-13-may-2016-prac_pl.pdf (kwiecień 2021).
- [45] Zalecenia PRAC dotyczące przesłanek do aktualizacji informacji o produkcie Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 4–7 maja 2015 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-update-product-information-adopted-4-7-may-2015-prac_pl.pdf (kwiecień 2021).
- [46] Informacja z dnia 17.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri. <http://urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-17032016-r-w-sprawie-zalece%28C5%84-ema-maj%28C4%85-cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka> (kwiecień 2021).

E. Badania nieopublikowane

- [47] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142192> (kwiecień 2021)
- [48] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000917-30/BE> (kwiecień 2021)
- [49] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03689972> (kwiecień 2021)
- [50] Foley J, Defer G, Zhovtis Ryerson L i wsp. Baseline characteristics of multiple sclerosis patients enrolled in NOVA, a multicentre, randomised trial to assess the efficacy of natalizumab every-6-weeks dosing. *European Journal of Neurology* 2020 27 Supplement 1 (212-).
- [51] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002145-11/GB> (kwiecień 2021)

F. Badania wykluczone

- [52] Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, i wsp. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network metaanalysis. *Cochrane Database Sys Rev.* 2013;6.
- [53] Li H, Shi FH, Huang SY, i wsp. A Review on Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics of Natalizumab: A Humanized Anti- α 4 Integrin Monoclonal Antibody. *Curr. Drug Metab.* 2018;19(14):2113-1223.
- [54] Samjoo IA, Worthington E, Druge C i wsp. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2020;9(18):1255-1274.
- [55] Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H i wsp. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2020, 94(22):e2373-e2383.
- [56] Cadavid D, Jurgensen S, Lee S. Impact of natalizumab on ambulatory improvement in secondary progressive and disabled relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013; 8(1):e53297.
- [57] Woodworth J, Duda P, Fox E, Lucas N, Plavina T. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous and intravenous administration of natalizumab. *Multiple sclerosis.* 2013. 19;11(1): 216-217.
- [58] Butzkueven H, Kappos L, Spelman T i wsp. Similar clinical outcomes for natalizumab patients switching to every-6-week dosing versus remaining on every-4-week dosing in real-world practice. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (308).
- [59] Chisari CG, Grimaldi LM, Salemi G i wsp. Clinical effectiveness of different natalizumab interval dosing schedules in a large Italian population of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(12):1297-1303.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [60] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (kwiecień 2021).
- [61] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (czerwiec 2019).
- [62] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [63] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (kwiecień 2021).
- [64] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.
- [65] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [66] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (kwiecień 2021).

- [67] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [68] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 roku.
- [69] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [70] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [71] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [72] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [73] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [74] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [75] Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2014.
- [76] Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Rozsiane Ich Opiekunów i Przyjaciół (<https://sm-sos.pl/>); (kwiecień 2021).
- [77] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis-review. *European Journal of Neurology*. 2019; 26:27-40.
- [78] Tur C, Thompson AJ. Early accurate diagnosis crucial in multiple sclerosis. *The Practitioner*, 2015; 259 (1785): 21–27.
- [79] AWA OT.4331.16.2020 Betaferon.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/083/AWA/83_awa_ot.4331.16.2020_betaferon_bip.pdf
(kwiecień 2021)
- [80] AWA OT.4331.31.2018 Okrelizumab
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/157/AWA/157_AWA_OT.4311.31.2018_Ocrevus_RRMS.pdf
(kwiecień 2021)
- [81] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 roku.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r> (kwiecień 2021).
- [82] Analiza Weryfikacyjna nr OT.4351.10.2016 (Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri® (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/AWA/087_AWA_OT.4351.10.2016_Tysabri_RRMS_BIP.pdf
(kwiecień 2021).
- [83] <https://www.medicover.pl/o-zdrowiu/stwardnienie-rozsiane-objawy-przyczyny-i-leczenie,6619,n,192;> (kwiecień 2021)
- [84] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E. i wsp. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.
- [85] Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, i wsp. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003;348(1):15–23.
- [86] Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, i wsp. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):254–260.
- [87] Zhao L, Ji P, Li Z, Roy P, Sahajwalla CG. The antibody drug absorption following subcutaneous or intramuscular administration and its mathematical description by coupling physiologically based absorption process with the conventional compartment pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(3):314–325. 9.

- [88] Narasimhan C, Mach H, Shameem M. High-dose monoclonal antibodies via the subcutaneous route: challenges and technical solutions, an industry perspective. *Ther Deliv.* 2012;3(7):889– 900.
- [89] AOTMiT. Terapeutyczny Program Zdrowotny "Leczenie stwardnienia rozsianego". Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011. http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf (kwiecień 2021).
- [90] Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, i wsp. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;0:1–9.
- [91] Scolding N, Barnes D, Cader S i wsp. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015; 15(4):273-9.
- [92] Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, i wsp. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(8):970-979.
- [93] Atlas of MS 2020 <https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/> (kwiecień 2021)
- [94] AWA OT.4331.16.2020 Betaferon. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/083/AWA/83_awa_ot.4331.16.2020_betaferon_bip.pdf (październik 2021)
- [95] Broła W, Soboloweski P, Zak M, i wsp. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 33 (2019) 33–38.
- [96] GUS 2017 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-06-2017-r-,6,22.html> (październik 2021)
- [97] GUS 2018 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stand-w-dniu-30-vi,6,24.html> (październik 2021)
- [98] GUS 2019 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-06-2019,6,26.html> (październik 2021)

14. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 w latach 2017-2019 oraz obliczone, szacunkowe wskaźniki chorobowości SM [94], [95].....	30
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii) dotyczących stosowania analizowanej interwencji w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.....	35
Tabela 3. Opis metodyki badania REFINE [1]-[5].....	40
Tabela 4. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem łącznej liczby unikalnych zmian w obrazie MRI, populacja mITT, badanie REFINE [1], [2], [3], [5], [8].	42
Tabela 5. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI; badanie REFINE - analiza <i>post-hoc</i> [1].....	43
Tabela 6. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem odsetka pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI, populacja mITT, badanie REFINE [1], [2], [5].....	44
Tabela 7. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego z jakichkolwiek przyczyn w czasie randomizowanej fazy badania; badanie REFINE [1], [8].	44
Tabela 8. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem rocznego wskaźnika rzutów, populacja mITT, badanie REFINE [1], [2].	45
Tabela 9. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem skumulowanego odsetka pacjentów z nawrotem choroby, populacja mITT, badanie REFINE [1], [2], [5].....	45
Tabela 10. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których potwierdzono pogorszenie niepełnosprawności; populacja mITT, badanie REFINE [1].	46
Tabela 11. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS względem wartości początkowych; badanie REFINE [1].....	46
Tabela 12. Profil bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane o umiarkowanym lub poważnym nasileniu, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu lub przerwania leczenia; populacja bezpieczeństwa; badanie REFINE.	47
Tabela 13. Profil bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, poszczególne zdarzenia niepożądane, populacja bezpieczeństwa, badanie REFINE.	48
Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem, w tym te które raportowano u >2 pacjentów w którejkolwiek z grup; populacja bezpieczeństwa, badanie REFINE [1].....	51
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, populacja bezpieczeństwa, badanie REFINE [5].	51
Tabela 16. Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego dla natalizumabu stosowanego podskórnie (SC) i dożylnie (IV) [1], [2].	53
Tabela 17. Opis metodyki badania DELIVER [6]-[7].....	55
Tabela 18. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, stopień niepełnosprawności; badanie DELIVER [6].....	57
Tabela 19. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia; badanie DELIVER [6].....	58

Tabela 20. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, zmiany w obrazie MRI; badanie DELIVER [6].....	59
--	----

Tabela 23. Profil farmakokinetyczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV (pojedyncza dawka natalizumabu), badanie DELIVER [6], [8].....	62
Tabela 24. Profil farmakodynamiczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, badanie DELIVER [6].....	63
Tabela 25. Podsumowanie metodyki oraz wyników z uwzględnionych w opracowaniu [8] badań oceniających preferencje pacjentów pod względem formy podawania leku podskórnej – (SC) vs dożyłnej (IV).	66
Tabela 26. Podsumowanie wyników z uwzględnionych w opracowaniu [8] badań oceniających satysfakcję pacjentów w zależności od formy podawania leku (SC vs IV).	68
Tabela 27. Podsumowanie wyników z uwzględnionych w opracowaniu [8] badań oceniających oszczędność czasu pacjentów w zależności od formy podawania leku (SC vs IV).	69
Tabela 28. Podsumowanie wyników z uwzględnionych w opracowaniu [8] badań oceniających oszczędność czasu koniecznego do podania leku oraz oszczędność czasu pracowników służby ochrony zdrowia w przypadku podania podskórnego leku.	71
Tabela 29. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	100
Tabela 30. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 13 kwietnia 2021 r.).....	101
Tabela 31. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 13 kwietnia 2021 roku).	102
Tabela 32. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	107
Tabela 33. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania natalizumabu podawanego podskórnie (SC) w leczeniu RRMS.	109
Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania RCT DELIVER (przedstawiono tylko dane dla subpopulacji pacjentów z RRMS) [6].	112
Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania RCT REFINE [1], [2] (przedstawiono tylko dane dla natalizumabu podawanego w dawce zgodnej z ChPL Tysabri – 300 mg co 4 tygodnie).	113
Tabela 36. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych natalizumabem [30].	116
Tabela 37. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania natalizumabu SC w leczeniu pacjentów z RRMS.	135
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania nieopublikowanego [47]-[48], na podstawie danych z referencji [48].	138
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania nieopublikowanego RCT NCT03689972 [49]-[51], na podstawie danych z referencji [50].	138
Tabela 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REFINE [1]-[5].	139
Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania DELIVER [6]-[7].	139
Tabela 42. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.	140
Tabela 43. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	142
Tabela 44. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [62].	142
Tabela 45. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [66].	143
Tabela 46. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [67].	143

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 47. Formularz ekstrakcji danych z badań..... 146

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu SC stosowanego w leczeniu RRMS..... 104

Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu SC stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS. 106

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, podawany podskórną) stosowanego w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [60] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [63]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████) ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.04.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących natalizumabu podawanego podskórnie (produkt leczniczy Tysabri®) stosowanego w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do postaci stwardnienia rozsianego oraz komparatora – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 29. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>chronic progressive multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR insular sclerosis OR MS OR multiple sclerosis OR primary progressive multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR sclerosis multiplex OR secondary progressive multiple sclerosis OR RRMS OR SPMS OR PPMS OR PRMS</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – natalizumab	<i>Natalizumab OR Tysabri OR an 100226 OR an100226 OR antegren</i>
AND	
Interwencja opcjonalna	<i>Nie stosowano ograniczeń do rodzaju komparatora – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 30. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 13 kwietnia 2021 r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wynik		
		PubMed ⁴	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>MS OR multiple sclerosis OR sclerosis multiplex^{1,3}</i> <i>'ms'/exp OR ms OR (multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)) OR (('sclerosis'/exp OR sclerosis) AND ('multiplex'/exp OR multiplex))²</i>	507 023	796 841	46 194
#2	<i>chronic progressive multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR insular sclerosis^{1,3}</i> <i>chronic AND progressive AND multiple AND sclerosis OR (disseminated AND sclerosis) OR (insular AND sclerosis)²</i>	94 839	7 405	963
#3	<i>primary progressive multiple sclerosis OR secondary progressive multiple sclerosis^{1,3}</i> <i>primary AND progressive AND multiple AND sclerosis OR (secondary AND progressive AND multiple AND sclerosis)²</i>	6 485	9 311	1 879
#4	<i>relapsing remitting multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis^{1,3}</i> <i>relapsing AND remitting AND multiple AND sclerosis OR ('relapsing remitting' AND multiple AND sclerosis)²</i>	12 236	20 042	3 232
#5	<i>RRMS OR SPMS OR PPMS OR PRMS^{1,2,3}</i>	6 364	14 890	2 071
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	509 310	799 880	46 313
Interwencja wnioskowana				
#7	<i>Natalizumab OR Tysabri OR antegren^{1,2,3}</i>	2 750	11 365	460
#8	<i>an 100226 OR an100226^{1,3}</i> <i>an AND 100226 OR an100226²</i>	50	78	16
#9	#7 OR #8	2 797	11 431	469
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – opracowania wtórne				
#10	#6 AND #9	2 273	9 184	376
#11	#10*	451	120	36
#12	#11^	392	116	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – badania pierwotne				
#13	#6 AND #9	2 273	9 184	376
#14	#13**	1817	4 116	336
#15	#14^	1679	3 981	-

*Zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

**Zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched;

^język: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) oraz profili farmakokinetycznego i

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



farmakodynamicznego natalizumabu SC stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV.

15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®, podawany podskórnie) stosowanego w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Przeszukano także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 31. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 13 kwietnia 2021 roku).

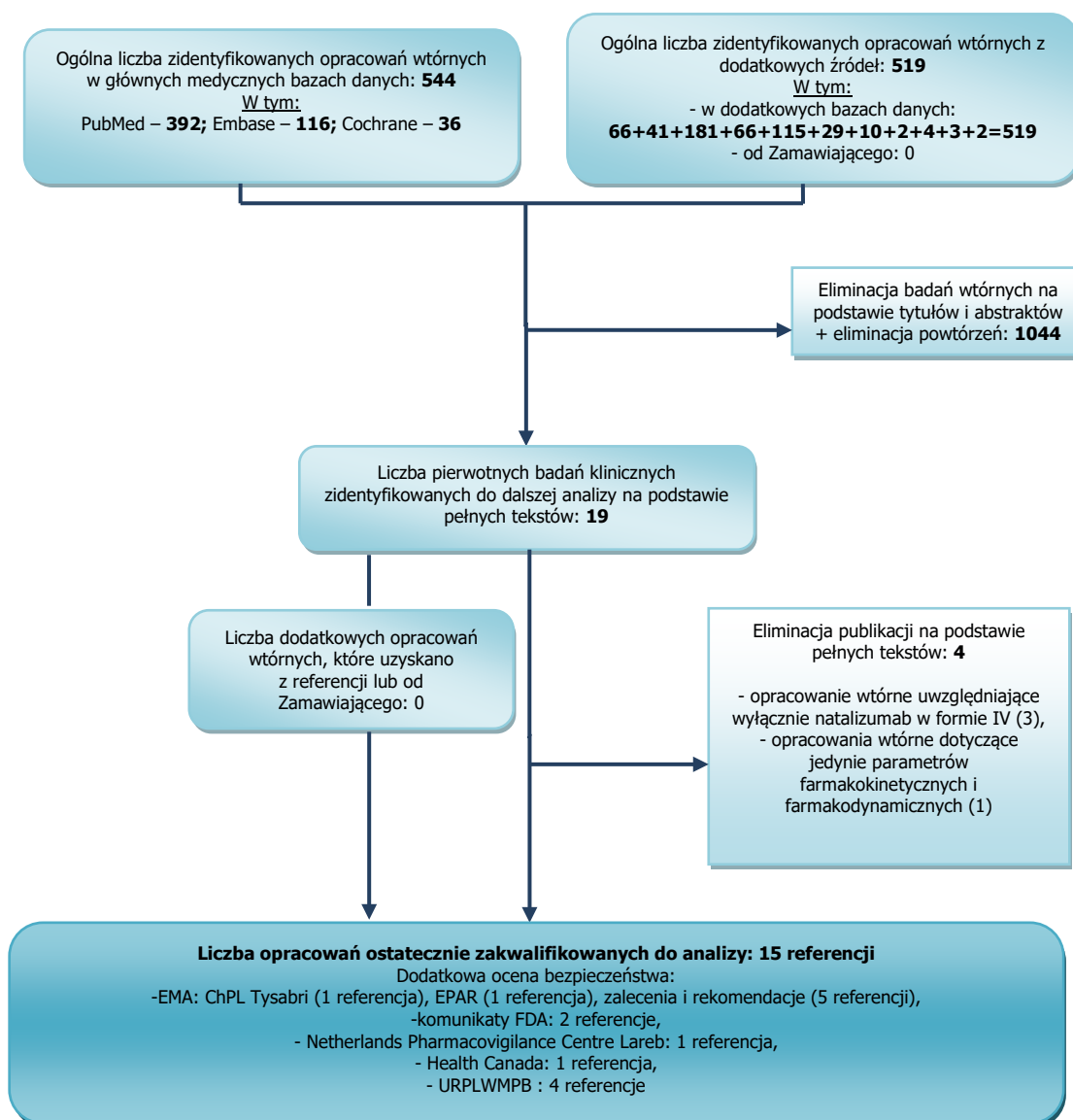
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>natalizumab</i>	66
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>natalizumab</i>	41
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>natalizumab</i>	181
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>natalizumab</i>	66
Health Canada (HC)	#1	<i>natalizumab</i>	115
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>natalizumab</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>natalizumab</i>	29
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>natalizumab</i>	10
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>natalizumab</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>natalizumab</i>	2
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>natalizumab</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>natalizumab</i>	4
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWmiPB)	#1	<i>natalizumab</i>	3
	#2	<i>Tysabri</i>	2
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>natalizumab AND subcutaneous AND multiple sclerosis</i>	131
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>natalizumab AND subcutaneous AND multiple sclerosis</i>	9
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>natalizumab AND subcutaneous AND multiple sclerosis</i>	16

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa natalizumabu w ramach niniejszej analizy klinicznej.

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilka tysięcy publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej natalizumabu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla natalizumabu



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu SC stosowanego w leczeniu RRMS.

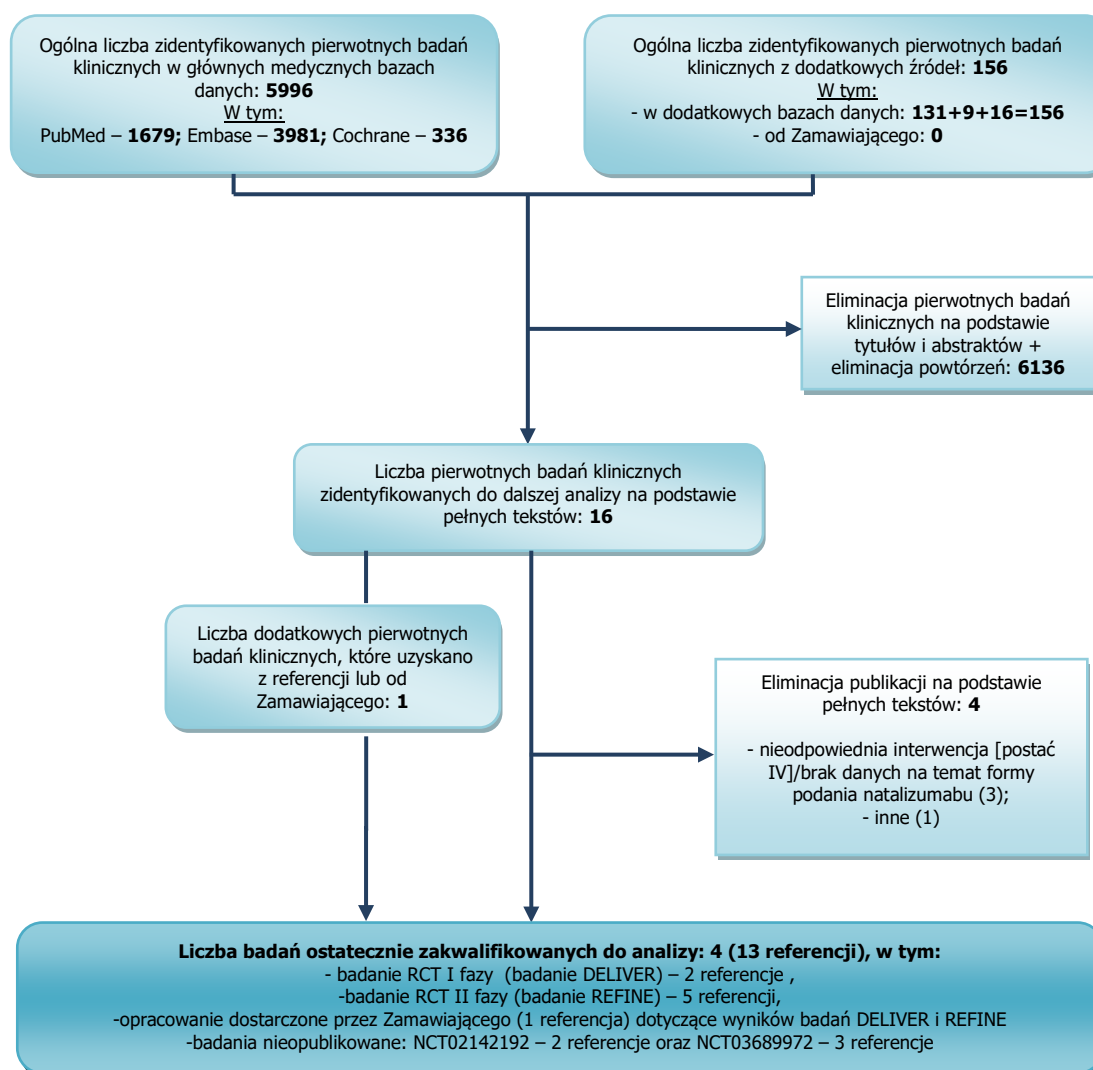
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. **W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych dotyczących stosowania natalizumabu SC w leczeniu RRMS.**

Zidentyfikowano natomiast opracowania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa natalizumabu. W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania natalizumabu SC w niniejszym opracowaniu przedstawiono raporty i informacje o bezpieczeństwie dotyczące natalizumabu bez

względu na formę podania leku, zbierane i publikowane przez najważniejsze światowe agencje zajmujące się m.in. bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych. Ostatecznie, w ramach poszerzonej dodatkowej oceny bezpieczeństwa natalizumabu, w niniejszej analizie uwzględniono:

- ChPL Tysabri® [32],
- Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR; streszczenie) dla natalizumabu [33],
- zalecenia i rekomendacje wydane przez EMA dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [34], [35], [36], [37], [38],
- komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia PML związanego ze stosowaniem natalizumabu, wydany przez FDA [39],
- dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu zbierane w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS prowadzonym przez FDA [40],
- raporty o zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych opublikowanych na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [41],
- informacje dla pracowników służby zdrowia, dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w kontekście ryzyka wystąpienia PML opublikowane na stronie *Health Canada* [42],
- informacje dotyczące aktualizacji środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML podczas leczenia natalizumabem [43] oraz odniesienia do zaleceń EMA dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [44], [45], [46], opublikowane na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – natalizumab SC



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu SC stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne I fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu SC z natalizumabem IV stosowanych u pacjentów z RRMS lub SPMS (wyodrębniono subpopulację pacjentów z RRMS), wcześniej nieleczonych natalizumabem – badanie DELIVER [6]-[7];
- 1 randomizowane badania kliniczne II fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu SC z natalizumabem IV u pacjentów z RRMS, którzy wcześniej otrzymali leczenie natalizumabem IV – badanie REFINE [1]-[5],

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- 2 badania nieopublikowane opisane w 5 referencjach: NCT02142192 [47]-[48], NCT03689972 [49]-[51].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) stosowanego w leczeniu RRMS.

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia badań z niniejszej analizy klinicznej znajduje się w rozdz. 2.4.

W tabeli poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 32. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania (opracowania) wtórne	
Opracowanie wtórne dotyczące natalizumabu w formie roztworu do infuzji	Filippini i wsp. 2013 [52]
Opracowanie wtórne, w którym oceniano tylko parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne oraz farmakogenomikę natalizumabu	Li i wsp. 2018 [53]
W przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania dla natalizumabu podawanego dożylnie lub w których brak było danych odnoszących się do formy podania natalizumabu	Samjoo i wsp. 2020 [54], Landmeyer i wsp. 2020 [55]
Badania pierwotne	
Retrospektywne badanie pierwotne, w którym uwzględniono pacjentów z RRMS biorących udział w badaniach AFFIRM i SENTINEL, gdzie natalizumab podawano w postaci infuzji dożylniej, oraz wyłącznie pacjentów z SPMS biorących udział w fazie 1b badania DELIVER	Cadavid i wsp. 2013 [56]
Badanie pierwotne dotyczące oceny parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych; szcążtkowe dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla pacjentów z RRMS i SPMS	Woodworth i wsp. 2013 [57]
Abstrakt; szcążtkowe wyniki z zakresu skuteczności; brak informacji czy badanie dotyczyło formy podskórnej czy dożylniej natalizumabu, dodatkowo w referencji stwierdzono zasadność przeprowadzenia badania NCT03689972 [49]	Butzkueven i wsp. 2020 [58]
Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano jedynie natalizumab podawany dożylnie	Cgisari I wsp. 2020 [59]

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab; podawany podskórnie) oraz charakterystyka komparatora – Tysabri® (natalizumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [65].

15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 33. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania natalizumabu podawanego podskórnie (SC) w leczeniu RRMS.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne					
REFINE [1]- [5]	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eksperymentalne II fazy, - wieloośrodkowe (64 ośrodki kliniczne w Europie, w 5 państwach: Belgii, Niemczech, Hiszpanii, Francji, Włoszech), - randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych (brak informacji o metodach randomizacji), -podwójnie zaślepienie (pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku), - typu IIA^ (brak informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy). <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania - rekrutacja pacjentów: grudzień 2010 – październik 2014.</p> <p>Sponsor: Biogen</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu</p>	<p>Pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, leczeni wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy, bez rzutów choroby w ostatnim roku; N=290.</p> <p>W badaniu analizowano 6 różnych schematów i dawek natalizumabu. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie grupy w których zastosowano dawkowanie zgodne z ChPL Tysabri czyli 300 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab SC; N=45</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab IV; N=54 (oceniało również inne schematy dawkowania, nie odpowiadające założeniom przyjętym w Analizie klinicznej)</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Natalizumab podawano w dawce 300 mg co 4 tygodnie</p> <p>Pacjenci mogli otrzymać leczenie doraźne dużymi dawkami</p>	<p>Faza RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> -z 45 pacjentów z grupy badanej udział w randomizowanej fazie badania ukończyło 35 pacjentów (10 nie ukończyło udziału w fazie RCT: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 wycofało się z badania, 2 zakończyło udział w wyniku decyzji badacza, 1 rozpoczął leczenie ratunkowe natalizumabem IV, a 2 pacjentów z innych przyczyn). -z 54 pacjentów z grupy kontrolnej, udział w randomizowanej fazie badania ukończyło 43 	<ul style="list-style-type: none"> - łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI (suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych) [pierwszorzędowy punkt końcowy], - roczny wskaźnik rzutów, - odsetek pacjentów z nawrotem, - odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją (pogorszeniem) niepełnosprawności, - odsetek pacjentów spełniających kryteria do leczenia ratunkowego, - profil farmakokinetyczny (stężenie natalizumabu w surowicy oznaczone testem immunoenzymatycznym), - profil 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, - pacjenci bez nawrotu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją, - pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 11 dawek natalizumabu w czasie 12 miesięcy przed randomizacją, którzy nie pominieli żadnej dawki leku w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją, - pacjenci, u których w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania natalizumabu wystąpiły: co najmniej 2 udokumentowane nawroty choroby lub 1 nawrót i co najmniej 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem widoczna w obrazie MRI, niezwiązana z nawrotem, - stosowanie skutecznej metody antykoncepcji, - pisemna zgoda na udział w badaniu <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zakażenie wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu C lub B, - obecność przeciwciał anti-natalizumab na etapie screeningu do badania, - obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI, - pacjenci z przeciwwskazaniami do badania MRI (m.in. rozrusznik serca lub inne

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	systematycznego: niejasne	<p>kortykosteroidów lub natalizumab (bez zamaskowania), według uznania badacza, jeśli wystąpił którykolwiek z poniższych kryteriów do rozpoczęcia leczenia ratunkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie jednej nowej zmiany po wzmocnieniu gadolinem o objętości > 0,8 cm³ lub ≥2 zmian po wzmocnieniu gadolinem o dowolnej wielkości; - wystąpienie jednej nowej lub powiększającej się zmiany w obrazach T2 o objętości > 0,8 cm³ lub ≥2 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 dowolnego rozmiaru w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w ramach tego badania; - wystąpienie nawrotu klinicznego; - potwierdzona progresja w EDSS, zdefiniowana jako wzrost wyniku EDSS o ≥1,5 punktu od wyjściowego wyniku 0,0 lub o ≥1,0 punktu od wyjściowego wyniku 1,0–5,5 lub o ≥0,5 punktu od wyjściowego wyniku ≥6,0, potwierdzona co najmniej 12 tygodni po początkowy wzroście. <p>Pacjenci, którzy otrzymywali tylko kortykosteroidy, mogli kontynuować leczenie w randomizowanej fazie badania, podczas gdy pacjenci, którzy otrzymali leczenie natalizumabem bez zamaskowania, odbywali wizytę kontrolną w 60.</p>	pacjentów (11 nie ukończyło udziału w fazie RCT: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 wycofało się z badania, 2 z innych przyczyn).	farmakodynamiczny (nasylenie receptora integryny α4), - immunogenność (obecność przeciwciał anty-natalizumab), - profil bezpieczeństwa.	<p>metalowe implanty, ryzyko działań niepożądanych po gadolinie lub klaustrofobia niemożliwa do opanowania za pomocą leczenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> - historia występowania wszelkich istotnych klinicznie chorób kardiologicznych, endokrynologicznych, hematologicznych, hepatologicznych, immunologicznych, metabolicznych (w tym cukrzycy), urologicznych, płucnych, neurologicznych (z wyjątkiem RRMS), dermatologicznych, psychiatrycznych, chorób nerek lub innych poważnych chorób; - historia występowania chorób nowotworowych, w tym guzów litych i nowotworów hematologicznych (z wyjątkiem wyleczonych raków podstawnomórkowych i płaskonabłonkowych skóry) - pacjenci po przeszczepie lub jakiegokolwiek terapii zapobiegającej odrzutowi, - historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych lub nadwrażliwości na jakikolwiek lek, - przebycie klinicznie istotnej choroby zakaźnej (m.in.: zapalenia tkanki łącznej, ropnia, zapalenia płuc, posocznicy) w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) lub inne zakażenia oportunistyczne w dowolnym momencie, - występowanie oznak lub objawów wskazujących na jakąkolwiek poważną infekcję, na podstawie wywiadu medycznego, badania przedmiotowego lub badań laboratoryjnych., - wcześniejsze napromieniowanie całego układu limfoidalnego,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>tygodniu badania.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 72 tygodnie, w tym 60 tygodni okresu randomizowanej, zaślepionej fazy badania oraz 12 tygodni okresu dalszej obserwacji, w której wszyscy pacjenci otrzymywali <u>natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie.</u></p>			<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczeniu za pomocą: kładrybiny, mitoksantronu, fingolimodu, szczepionek z komórek T i receptorami komórek T, cyklofosfamid, cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu lub jakichkolwiek preparatów z przeciwciałami monoklonalnymi innymi niż natalizumab w okresie 2 lat przed randomizacją, - wcześniejsze leczenie za pomocą dożylnie podawanych immunoglobulin, plazmaferezy lub cytaferezy w okresie 12 miesięcy przed randomizacją, - leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie lub doustnie lub podobnymi preparatami w okresie 3 miesięcy przed randomizacją (dozwolone było stosowanie miejscowych kortykosteroidów), - planowanie ciąży w czasie trwania badania, <ul style="list-style-type: none"> - ciążą lub okres karmienia piersią, - nadużywanie alkoholu lub leków w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania.
DELIVER [6]- [7]	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - eksperymentalne I fazy, otwarte, - wieloośrodkowe (10 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych), - randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych (randomizacja centralna; za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, przeprowadzona w stosunku 1:1 [w przypadku pacjentów z RRMS]), - typu IIA[^] (nie podano informacji o zastosowanym podejściu do 	<p>Pacjenci z RRMS lub SPMS, w wieku $\geq 18-65$ lat, nieleczeni wcześniej natalizumabu (N=76, z czego 24 pacjentów z RRMS).</p> <p><u>W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla subpopulacji pacjentów z RRMS.</u></p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab SC 300 mg; N=12</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab IV 300 mg; N=12</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Natalizumab w dawce 300 mg co 4</p>	<p>W przypadku subpopulacji pacjentów z RRMS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -w grupie badanej (natalizumab SC): 3/12 pacjentów przerwało udział w badaniu; -w grupie kontrolnej (natalizumab IV) 2/12 pacjentów przerwało udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> - profil farmakokinetyczny, - profil farmakodynamiczny, -stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS oraz MSFC, -nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów, - obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, -zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci w wieku 18-65 lat z zdiagnozowanym RRMS lub SPMS, ze stopniem niepełnosprawności ocenionym w skali EDSS na odpowiednio 0,0,- 6,5 lub 2,5-6,5; -pacjenci z wskaźnikiem masy ciała pomiędzy 18 a 35 kg/m²; -pacjenci nieleczeni wcześniej natalizumabem, -pacjenci, u których w obrazie MRI widoczne zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>testowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>, jednak badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pod względem skuteczności klinicznej pomiędzy analizowanymi grupami.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania - Październik 2007-listopad 2011</p> <p>Sponsor: Biogen</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne</p>	<p>tygodnie podawany dożylnie (koncentrat rozcieńczono w 100 ml soli fizjologicznej i podawano w infuzji przez 60 minut), Natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie, podskórnie (podawany w 2 wstrzyknięciach 1 ml po 150 mg każdy).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> W przypadku RRMS – 32 tygodnie (I faza [pojedyncza dawka natalizumabu, analiza PK i PD] – 8 tygodni; II faza – 24 tygodnie)</p>		<p>pomocą SDMT, -zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, - ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS, -immunogenność, -profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, u których zdiagnozowano inne choroby autoimmunologiczne, pacjenci z obniżoną odpornością lub niezdolni do przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia, -pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badań krwi (gdy jakkolwiek parametr dotyczący białych krwinek znajdował się poza laboratoryjnym zakresem referencyjnym lub liczba płytek krwi lub erytrocytów nie mieściła się w granicach $\pm 10\%$ laboratoryjnego zakresu referencyjnego), - pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi w ciągu 3 miesięcy, kortykosteroidami w ciągu 50 dni lub lekami immunomodulującymi w ciągu 2 tygodni przed randomizacją.

^Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. EDSS – (ang. *Expanded Disability Status Scale*), skala niewydolności [niepełnosprawności] ruchowej; IV – (ang. *intravenous*), dożylnie; MSFC – (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*) złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym; RRMS- (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SC – (ang. *subcutaneous*), podskórnie; SD – odchylenie standardowe; SDMT – (ang. *Symbol Digit Modalities Test*), test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych; SPMS – (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; VAS – (ang. *Visual Analogue Scale*) wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy; VFT – (ang. *Visual Function Test*), test funkcji wzorkowych.

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania RCT DELIVER (przedstawiono tylko dane dla subpopulacji pacjentów z RRMS) [6].

Cecha	Grupa badana Natalizumab SC 300 mg co 4 tygodnie N=12	Grupa kontrolna Natalizumab IV 300 mg co 4 tygodnie N=11
Wiek [lata] – średnia (SD)	40,6 (8,5)	48,1 (7,1)
Płeć żeńska – n (%)	7*(58)	9* (82)
Wskaźnik masy ciała (BMI) – średnia (SD)	26,4 (4,3)	26,1 (4,2)
Czas od wystąpienia objawów [lata] – średnia (SD)	8,6 (9,57)	10,4 (4,0)

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana Natalizumab SC 300 mg co 4 tygodnie N=12	Grupa kontrolna Natalizumab IV 300 mg co 4 tygodnie N=11
Pacjenci wcześniej leczeni z powodu SM – n (%)	10* (83)	11* (100)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS – średnia (SD)	3,2 (1,4)	4,0 (1,5)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 3 lat – średnia (SD)	2,1 (1,1)	1,6 (1,3)
Czas od ostatniego nawrotu [miesiące] – średnia (SD)	14,7 (19,8)	27,9 (34,4)
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem – średnia (SD)	2,1 (3,89)	1,2 (2,25)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania RCT REFINE [1], [2] (przedstawiono tylko dane dla natalizumabu podawanego w dawce zgodnej z ChPL Tysabri – 300 mg co 4 tygodnie).

Cecha		Grupa badana Natalizumab SC 300 mg co 4 tygodnie N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV 300 mg co 4 tygodnie N=54
Wiek [lata] – średnia (SD)		36,3 (8,92)	38,4 (7,84)
Płeć żeńska – n (%)		29 (64,4)	39 (72,2)
Masa ciała [kg]	N	45	53
	Średnia (SD)	70,82 (14,809)	69,99 (16,579)
	Mediana (zakres)	68,3 (50,0; 115,0)	69,0 (48,0; 125,0)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS	Średnia (SD)	2,54 (1,369)	2,99 (1,326)
	Mediana (zakres)	2,5 (0,0; 6,0)	3,0 (0,0; 6,5)
Czas od zdiagnozowania MS [lata]	Średnia (SD)	9,0 (6,08)	9,7 (5,20)
	Mediana (zakres)	8 (1; 24)	9 (3; 28)
Czas od rozpoczęcia leczenia natalizumabem [lata]	Średnia (SD)	2,7 (1,34)	3,2 (1,50)
	Mediana (zakres)	2 (1; 6)	3 (1; 6)
Liczba infuzji natalizumabu przed randomizacją	Średnia (SD)	31,0 (16,01)	36,2 (15,14)
	Mediana (zakres)	25 (11; 67)	33 (13; 66)
Liczba zmian Gd+	Średnia (SD)	0 (0)	0 (0)
Objętość zmian T2 [cm ³]	Średnia (SD)	8,7 (8,4)	11,3 (11,3)
Objętość zmian T1 nie-Gd+ [cm ³]	Średnia (SD)	3,3 (4,9)	4,7 (6,2)

SD-odchylenie standardowe

15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania natalizumabu SC (produkt leczniczy Tysabri®), w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane dotyczące natalizumabu (bez względu na formę podania leku) z raportów o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB).

Podsumowując, dodatkową analizę bezpieczeństwa natalizumabu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Tysabri® [32], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [33], zaleceń i rekomendacji wydanych przez EMA dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [34], [35], [36], [37], [38], wydanego przez FDA komunikatu dotyczącego związanego ze stosowaniem natalizumabu ryzyka wystąpienia PML [39] oraz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu zebranych w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS prowadzonym przez FDA [40].

Dodatkowo, na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [41], poza podsumowaniem raportów o zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych do *Lareb* dodatkowo odnaleziono odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO). Na stronie *Health Canada* odnaleziono informacje dla pracowników służby zdrowia, dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w kontekście ryzyka wystąpienia PML [42], a na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), informacje dotyczące aktualizacji środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML podczas leczenia natalizumabem [43] oraz odniesienia do zaleceń EMA dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [44], [45], [46].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu przedstawiono w rozdz. 9.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) [32]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zaobserwowany profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podskórnie był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego dożylnie, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku uczestników przyjmujących natalizumab 300 mg co 4 tygodnie podskórnie ogólna częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 4% (3/71), co odpowiada kategorii „często”.

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (w infuzji dożylniej) przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%).

W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylniej i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem natalizumabu były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych.

Działania wymienione są pod następującymi nagłówkami w ramach systemu klasyfikacji układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 36. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych natalizumabem [30].

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zakażenie dróg moczowych	Zakażenie herpeswirysem	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Półpasiec oczny	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez herpeswirusy Neuronopatia komórek ziarnistych wywołana JCW Martwicza herpetyczna retinopatia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna Jądrzaste krwinki czerwone	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Hiperbilirubinemia	Uszkodzenie wątroby
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Obecność przeciwciał swoistych dla leku			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania infuzji Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęk twarzy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka Pokrzywka		Obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy				
Zaburzenia mięśniowo-	Ból stawów				

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
szkieletowe i tkanki łącznej					

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w ciągu godziny po podskórnych wstrzyknięciach. Liczba pacjentów poddanych analizie w badaniach DELIVER i REFINE była mała.

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozlanym przyjmujących dożylnie natalizumab reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.

Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozlanym przyjmujących dożylnie natalizumab. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca. W 32-tygodniowym badaniu DELIVER z udziałem pacjentów z SM, którzy nie przyjmowali wcześniej natalizumabu, przetrwałe przeciwciała przeciwko natalizumabowi rozwinęły się u jednego (4%) z 26 uczestników, którzy przyjmowali natalizumab podskórnie. Przeciwciała wykryto jednorazowo u kolejnych 5 uczestników (19%). W 60-tygodniowym badaniu REFINE z udziałem pacjentów z SM u żadnego z uczestników, którzy zmienili leczenie z dożylnego podawania natalizumabu na podawanie podskórne (136 uczestników), nie stwierdzono wykrywalnego stężenia przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) podczas badania.

Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.

Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozlanym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjento-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem (dożylnie) oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozlanym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.

W badaniach klinicznych (podanie dożylnie) zakażenia herpeswirusem (wirus *Varicella zoster*, wirus *Herpes simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozlanym przyjmujących natalizumab po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia natalizumabem przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat.

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz niekiedy, leczenie operacyjne.

Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu. Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu tego produktu leczniczego do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia.

Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

U pacjentów leczonych natalizumabem w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.

Nowotwory złośliwe

Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofiliów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofiliów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie liczby komórek pozostały w zakresie prawidłowym po podaniu dożylnym. Podczas leczenia tym produktem leczniczym wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o $0,1 \times 10^6/l$). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów $>1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, liczba eozynofiliów powracała do normy.

Dzieci i młodzież

Występowanie ciężkich działań niepożądanych oceniono u 621 dzieci i młodzieży z SM, włączonych do metaanalizy. Opierając się na tych danych, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. W metaanalizie odnotowano jeden przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowych. Nie stwierdzono przypadków PML w metaanalizie, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki PML u dzieci i młodzieży leczonych natalizumabem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią).

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.

Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie tego produktu leczniczego wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na zwiększone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).

Następujące czynniki ryzyka są związane ze zwiększonym ryzykiem PML:

- Obecność przeciwciał anti-JCV.
- Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem tym produktem leczniczym.
- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.

Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają zwiększone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV **oraz** leczenie tym produktem leczniczym ponad 2 lata **oraz** wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco większe.

U pacjentów leczonych natalizumabem z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.

U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami natalizumabu (średni odstęp między dawkami około 6 tygodni) koreluje z mniejszym ryzykiem PML w porównaniu z dawkowaniem zatwierdzonym. W przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ skuteczność stosowania takiego schematu dawkowania nie została określona oraz powiązany z nim stosunek korzyści do ryzyka jest obecnie nieznan. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML jest oparte na danych odnoszących się do podania drogą dożylną. Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności takiego schematu z wydłużonym odstępem między dawkami dla podania drogą podskórną.

Pacjenci, u których ryzyko tego leczenia ocenia się jako duże, mogą je kontynuować tylko wtedy, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie: Informacje dla lekarza.

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia tym produktem leczniczym. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML.

Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylna podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na

usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym wymagane jest niedawno wykonane (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji.

Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV **oraz** stosujący leczenie tym produktem leczniczym od ponad 2 lat **oraz** wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),

lub

- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym przez dłużej niż 2 lata.

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującym przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ten produkt leczniczy).

PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego natalizumab, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem znaleźć można w dokumencie: Informacje dla lekarza.

W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną.

W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozlanego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z

wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza. Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących na PML. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri® powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie tego produktu leczniczego trzeba przerwać na stałe.

Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu zdrowia.

Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX.

PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych tym produktem leczniczym po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML.

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą.

Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym, u których stosowano ten produkt leczniczy w monoterapii.

To leczenie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących to leczenie odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis*, ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych produktem Tysabri®. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia.

Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinię się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać ten produkt leczniczy muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza.

Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem natalizumabem i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni tym produktem leczniczym.

Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerwanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia.

Nadwrażliwość

Podawanie tego produktu leczniczego wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych w przypadku podania we wlewie dożylny.

Reakcje te występowały zwykle w trakcie podawania lub do 1 godziny po jego zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu leczeniu po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym

okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględniać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania.

Należy obserwować pacjentów w trakcie wstrzyknięć podskórnych i przez 1 godzinę po ich wykonaniu. Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości.

Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości.

Leczenie natalizumabem musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości. Dane dotyczące postaci leku podawanej podskórnie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej produktu Tysabri®, są ograniczone.

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z tym produktem leczniczym może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane.

W badaniach klinicznych fazy III nad stwardnieniem rozsianym z zastosowaniem natalizumabu podawanego w infuzji dożylniej leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Można stosować krótkie cykle kortykosteroidów w połączeniu z tym produktem leczniczym.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML.

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy).

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności.

Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na ten produkt leczniczy należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania

na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia (np. cytopenia) ustąpiło.

Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenię ani limfopenia.

W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisaney w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na ten produkt leczniczy.

Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.

Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane ze wstrzyknięciem mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności tego produktu leczniczego i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości.

Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu tego produktu leczniczego, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia natalizumabem.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontanicznie ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów.

Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod kątem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W razie znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.

Przerywanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem.

W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne.

Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (300 mg natalizumabu), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dla produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) – streszczenie [33]

W EPAR dla produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) wskazano, że Tysabri® może zwiększyć ryzyko zakażeń, w tym zakażenia mózgu PML. PML jest bardzo ciężkim stanem, który może prowadzić do znacznej niepełnosprawności lub zgonu. Ryzyko wystąpienia PML jest tym wyższe, im dłużej pacjent przyjmuje lek Tysabri®, zwłaszcza u osób leczonych przez ponad dwa lata. Ryzyko wystąpienia PML jest także wyższe u pacjentów, którzy przed

rozpoczęciem stosowania leku Tysabri® przyjmowali leki immunosupresyjne, lub jeśli u pacjenta występują przeciwciała przeciwko wirusowi wywołującemu PML. W przypadku podejrzenia PML lekarz musi zaprzestać leczenia aż do uzyskania pewności, że pacjent nie ma zakażenia.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Tysabri® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: zakażenia dróg moczowych, zapalenie górnych dróg oddechowych (nosa i gardła), ból głowy, zawroty głowy, nudności (mdłości), bóle stawów i zmęczenie.

U około 6% pacjentów w trakcie badań rozwinęły się długotrwałe przeciwciała przeciwko natalizumabowi, co ograniczyło skuteczność leku.

Leku Tysabri® nie wolno stosować u pacjentów z PML ani u pacjentów, którzy są narażeni na ryzyko zakażeń, w tym u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym. Leku Tysabri® nie wolno podawać w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby ani pacjentom z nowotworami (z wyjątkiem raka skóry zwanego rakiem podstawnokomórkowym).

Zalecenia i rekomendacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu wydane przez EMA [34], [35], [36], [37], [38]

W marcu 2008 roku EMA po przeanalizowaniu zgłoszeń dotyczących uszkodzenia wątroby u pacjentów leczonych preparatem Tysabri Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) stwierdził, że istnieje potrzeba zaktualizowania informacji o produkcie Tysabri w celu ostrzeżenia pacjentów i lekarzy o możliwości uszkodzenia wątroby. Lekarze powinni monitorować czynność wątroby pacjentów otrzymujących Tysabri. Pacjenci, którzy zaobserwują jakiegokolwiek oznaki uszkodzenia wątroby, takie jak żółtaczka skóry lub białek oczu lub nietypowe ciemnienie moczu, powinni zgłosić się do lekarza. CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego za pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Tysabri, o przedłożenie zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w celu wprowadzenia tych zmian [35].

W sierpniu 2008 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) zalecił aktualizację informacji o produkcie Tysabri (natalizumab) w celu dalszego zwiększenia świadomości o ryzyku postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (SM), którzy byli leczeni lekiem. PML to rzadka infekcja mózgu, której objawy są podobne do objawów ataku SM. Zalecenie CHMP jest zgodne ze zgłoszeniem w lipcu dwóch nowych przypadków PML u pacjentów, którzy byli leczeni z powodu SM samym preparatem Tysabri przez ponad 12 miesięcy. Po przeanalizowaniu dostępnych danych Komitet stwierdził, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Tysabri nadal przewyższają ryzyko w leczeniu

postaci rzutowo-remisyjnej SM, ale istniejące ostrzeżenie o ryzyku PML należy wzmocnić, aby zwiększyć zainteresowanie i świadomość wśród pacjentów i lekarzy na temat tego rzadkiego, ale poważnego zdarzenia niepożądanego [38].

W styczniu 2010 roku Europejska Agencja Leków zakończyła przegląd danych dotyczących produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) i ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), rzadkiej infekcji mózgu wywoływanej przez wirusa JC. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji stwierdził, że ryzyko rozwoju PML wzrasta po dwóch latach stosowania preparatu Tysabri, chociaż należy zaznaczyć, że ryzyko to nadal jest niskie. Korzyści płynące ze stosowania leku nadal przewyższają ryzyko w przypadku pacjentów z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, dla których dostępnych jest niewiele opcji terapeutycznych. Ponieważ ważne jest wczesne wykrycie PML, Komitet zalecił podjęcie szeregu działań, aby zapewnić pacjentom i lekarzom pełną świadomość zagrożeń związanych z PML. Działania te obejmują:

- aktualizację informacji o produkcie w celu dodania informacji o wzroście ryzyka PML po dwóch latach leczenia oraz dołączenie dodatkowych porad dotyczących postępowania z pacjentami wykazującymi objawy PML;
- formularze do podpisania przez pacjentów na początku leczenia preparatem Tysabri i ponownie po dwóch latach leczenia, po dogłębnej dyskusji na temat ryzyka wystąpienia PML z lekarzem [37].

W lutym 2016 roku Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) EMA zakończył przegląd ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) podczas stosowania u chorych ze stwardnieniem rozlanym leku Tysabri (natalizumab) i zalecił nowe środki w celu zminimalizowania tego ryzyka. Niedawne badania sugerują, że wczesne wykrywanie i leczenie PML, gdy choroba przebiega bezobjawowo (nadal jest w początkowym stadium i nie wykazuje żadnych objawów), ma kluczowe znaczenie dla ograniczenia stopnia uszkodzenia mózgu i wynikającej z tego niepełnosprawności spowodowanej chorobą. Bezobjawowe przypadki PML można wykryć na podstawie badania MRI. W oparciu o te dane PRAC stwierdził, że w przypadku pacjentów z podwyższonym ryzykiem PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3 do 6 miesięcy). Znane czynniki ryzyka rozwoju PML u pacjentów leczonych preparatem Tysabri to obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC (znak, że dana osoba była narażona na wirusa), leczenie preparatem Tysabri przez ponad dwa lata oraz stosowanie leków immunosupresyjnych (leki zmniejszające aktywność układu odpornościowego) przed rozpoczęciem stosowania leku Tysabri. Uważa się, że pacjenci, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka są bardziej narażeni na PML. Nowe dane z badań klinicznych sugerują, że u pacjentów, którzy nie byli leczeni lekami immunosupresyjnymi przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri, poziom przeciwciał (wskaźnik) jest powiązany z poziomem ryzyka PML. Aktualne dowody sugerują, że ryzyko

PML jest niskie, a nawet niższe niż wcześniej szacowano, przy wartościach wskaźnika przeciwciał wynoszących 0,9 lub mniej i znacznie wzrasta u pacjentów z wartościami wskaźnika powyżej 1,5, którzy byli leczeni preparatem Tysabri dłużej niż 2 lata. Dlatego PRAC stwierdził, że pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie stosowali wcześniej leków immunosupresyjnych i byli leczeni produktem Tysabri przez ponad 2 lata, również są uważani za obarczonych wyższym ryzykiem PML. U pacjentów z większym ryzykiem rozwoju PML leczenie produktem Tysabri należy kontynuować tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku pacjentów, którzy mają niski wskaźnik przeciwciał i nie stosowali leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri, PRAC zaleca powtarzanie testu przeciwciał co 6 miesięcy w sytuacji gdy leczenie natalizumabem trwa ponad 2 lata. U pacjentów, u których wynik testu na obecność przeciwciał wirusa JC był ujemny, test przeciwciał należy powtarzać co 6 miesięcy. Jeśli w dowolnym momencie podejrzewa się PML, leczenie produktem Tysabri należy przerwać do czasu wykluczenia PML [36]. Powyżej przedstawione zalecenia PRAC z lutego 2016 roku zostały zatwierdzone przez EMA [34].

Komunikat dotyczący związanego ze stosowaniem natalizumabu ryzyka wystąpienia PML [39] oraz dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu zebrane w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS prowadzonym przez FDA [40]

W lutym 2012 roku FDA wydało komunikat, że dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC (JCV) został zidentyfikowany jako czynnik ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Ryzyko i korzyści wynikające z kontynuacji leczenia produktem Tysabri należy dokładnie rozważyć u pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciw JCV i co najmniej jeden z innych znanych czynników ryzyka PML. Szacowane ryzyko PML u pacjentów ze wszystkimi trzema znanymi czynnikami ryzyka wynosi 11/1 000 chorych leczonych natalizumabem.

Czynniki ryzyka PML to:

- obecność przeciwciał przeciwko JCV,
- długi czas leczenia Tysabri, zwłaszcza powyżej 2 lat,
- wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi (np. mitoksantronem, azatiopryną, metotreksatem, cyklofosfamidem lub mykofenolanem mofetylu).

Przedstawiony komunikat stanowi aktualizację wcześniej opublikowanych przez FDA komunikatów dotyczących ryzyka PML podczas stosowania leku Tysabri - w dniu 5 lutego 2010 r. i 22 kwietnia 2011 r [39].

Dodatkowo na stronach FDA odnaleziono informację, przedstawioną w ramach raportu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania leków zbieranych w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS w okresie od kwietnia do czerwca 2020 roku. W przypadku natalizumabu zostało zarejestrowane zgłoszenie wystąpienia trombocytopenii noworodków [40].

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [41]

Na stronie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb odnaleziono podsumowanie raportów o zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych do Lareb oraz odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez World Health Organization (WHO).

Ogółem w okresie od 2006 do kwietnia 2021 roku do Lareb zgłoszono 41 przypadków zdarzeń niepożądanych podczas stosowania natalizumabu, z czego 17 zdarzeń miało ciężki charakter. Odnotowano: zaburzenia związane z krwią i układem limfatycznym (n=3), z sercem (n=2), z okiem (n=1), z układem pokarmowym (n=3), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=14), zaburzenia związane z układem odpornościowym (n=2), infekcje i zakażenia pasożytnicze (n=13), urazy i zatrucia (n=1), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (n=3), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n=2), zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej i łącznej (n=3), nowotwory (n=2), zaburzenia układu nerwowego (n=7), ciąża i stany okołoporodowe (n=2), zaburzenia psychiatryczne (n=3), zaburzenia układu rozrodczego i piersi (n=5), zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej (n=4), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n=4), obrzęk naczynioruchowy (n=1), pokrzywka (n=1), łysienie (n=1), wysypka (n=1), zaburzenia naczyniowe (n=1).

Z kolei w okresie od 2006 do kwietnia 2021 roku do bazy VigiBase® zgłoszono ogółem 158 005 przypadków zdarzeń niepożądanych podczas stosowania natalizumabu, głównie z Ameryk (91%). Dotyczyły one zaburzeń krwi i układu limfatycznego (n=2 034), zaburzeń kardiologicznych (n=2 300), wad wrodzonych i genetycznych (n=339), zaburzeń ucha i błędnika (n=2 206), zaburzeń układu hormonalnego (n=480), zaburzeń oka (n=7 457), zaburzeń przewodów pokarmowych (13 177), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n=58 693), zaburzeń wątrobowo-żółciowych (n=1 219), zaburzeń układu odpornościowego (n=5 564), infekcji i zakażeń pasożytniczych (n=30 185), urazów i zatruc (n=17 933), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (n=11 928), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (n=3 223), zaburzeń tkanki mięśniowo-szkieletowej i łącznej (n=23 571), nowotworów (n=4 584), zaburzeń układu nerwowego (n=61 3915), ciąży i stanów okołoporodowych (n=1 555), kwestii związanych z produktem leczniczym (n=343), zaburzeń psychiatrycznych (n=16 839), zaburzeń nerek i dróg moczowych (n=4 405), zaburzeń układu rozrodczego i piersi (n=1 740), zaburzeń układu oddechowego i klatki piersiowej (n=8 144), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (n=9 575), zdarzeń związanych z sytuacją społeczną chorych (n=561),

zabiegów chirurgicznych i medycznych (n=4 120), zaburzeń naczyniowych (n=6 768).

Health Canada - informacja dla pracowników służby zdrowia [42]

W maju 2010 roku na stronach *Health Canada* opublikowano informację dla pracowników służby zdrowia zawierającą zaktualizowane dane dotyczące ryzyka PML w czasie leczenia natalizumabem. Zwrócono uwagę, że ryzyko wystąpienia PML wzrasta wraz z wydłużaniem się czasu leczenia natalizumabem. Po 24 wlewach natalizumabu należy ponownie omówić z pacjentem ryzyko i korzyści wynikające z kontynuacji leczenia. Dodatkowo, konieczna jest stała czujność i ściśle monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych PML. Kanadyjscy pacjenci, którym przepisano natalizumab, muszą być zarejestrowani w Tysabri Care Program™.

Według danych na dzień 31 grudnia 2009 r. około 64 600 pacjentów na całym świecie otrzymywało natalizumab. Do 6 kwietnia 2010 r. zgłoszono czterdzieści sześć potwierdzonych przypadków PML. U pacjentów leczonych dłużej niż 24 miesiące po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość występowania PML wynosi 1,59 na 1000 (95% CI: 1,11 - 2,21) pacjentów, w porównaniu z około 1 na 1000 pacjentów według oszacowań na podstawie wyników badań klinicznych.

URPLWMPB

Na stronach URPLWMPB odnaleziono informacje dotyczące aktualizacji środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML podczas leczenia natalizumabem [43], zalecenia PRAC dotyczące aktualizacji informacji o produkcie [44], [45] oraz informacje w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri® [46].

W przytoczonych zaleceniach PRAC dotyczących aktualizacji informacji o produkcie, wskazano na potrzebę uzupełnienia informacji o możliwości wystąpienia w trakcie terapii natalizumabem takich zdarzeń niepożądanych jak: martwica siatkówkowa [44] oraz niedokrwistość [45].

Z kolei 9 marca 2016 roku opublikowano informację dla fachowego personelu medycznego dotyczących aktualizacji środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML [43]. W opublikowanym dokumencie przypomniano kluczowe środki zaradcze mające na celu minimalizację ryzyka wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem oraz poinformowano o nowych zaleceniach, które mają umożliwić wcześniejsze rozpoznanie PML i w konsekwencji przyczynić się do uzyskania lepszych wyników u pacjentów, u których wystąpił PML.

Z dotychczasowych analiz wynika, że:

- wczesne rozpoznanie PML jest korzystniejsze dla pacjentów,

- w klinicznie bezobjawowym zakażeniu PML, w badaniu MRI zmiany w jednym płacie mózgu mogą występować częściej niż w przypadku objawowego PML oraz charakteryzować się wyższym wskaźnikiem przeżycia i lepszym wynikiem klinicznym.

U pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji (FLAIR, sekwencji T2-zależnej i obrazowania zależnego od dyfuzji).

U pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali leków immunosupresyjnych i u których występują przeciwciała przeciwko JCV, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik przeciwciał) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.

Z dostępnych dowodów wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku przeciwciał $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta przy wartościach powyżej 1,5 u pacjentów leczonych natalizumabem dłużej niż 2 lata.

Pacjenci z wyższym ryzykiem wystąpienia PML to między innymi:

- pacjenci z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC, którzy są leczeni natalizumabem od ponad 2 lat i którzy wcześniej otrzymywali leczenie immunosupresyjne,
- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał przeciwko wirusowi JC, którzy są leczeni natalizumabem od ponad 2 lat, i którzy wcześniej nie byli leczeni immunosupresyjnie.

Pacjenci z niskim wskaźnikiem przeciwciał przeciwko wirusowi JC, którzy nie byli leczeni immunosupresyjnie, powinni być badani co 6 miesięcy po upływie 2 lat leczenia [43].

Z kolei 17 marca 2016 roku opublikowano informację w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri® [46].

Wskazano, że według danych z ostatnio przeprowadzonych badań klinicznych, wczesne wykrycie i leczenie PML, kiedy choroba jest jeszcze bezobjawowa (na wczesnym etapie rozwoju, kiedy nie są widoczne żadne objawy), mogą mieć pozytywny wpływ na przebieg choroby. Bezobjawowe przypadki PML można wykryć za pomocą badania rezonansem magnetycznym, a eksperci z dziedziny badań rezonansem magnetycznym i stwardnienia rozsianego są zgodni, że uproszczone procedury badań rezonansem magnetycznym (co umożliwi skrócenie procedur, a także zmniejsza obciążenie pacjentów przechodzących badania) pozwalają na wykrycie patologicznych zmian wywołanych przez PML. Wszyscy pacjenci przyjmujący natalizumab powinni przechodzić badania rezonansem magnetycznym przynajmniej raz w roku, ale na podstawie nowych danych, EMA obecnie zaleca częstsze badania pacjentów w grupie zwiększonego ryzyka (np., co trzy do sześciu miesięcy), wykonywane przy zastosowaniu uproszczonych procedur. Jeśli zostaną wykryte zmiany sugerujące

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnice) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



PML, procedury należy rozszerzyć o badanie z kontrastem w sekwencji T1 oraz badanie płynu rdzeniowego na obecność wirusa JC [46].

15.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 2 badania nieopublikowane (opisane w 5 referencjach), dotyczące zastosowania natalizumabu SC w leczeniu pacjentów z RRMS. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Tysabri® (podawany podskórnie) w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 37. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania natalizumabu SC w leczeniu pacjentów z RRMS.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby/ pacjenci którzy nie ukończyli badania	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[47] - [48] *	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02142192</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter, Open-Label Immunogenicity and Safety Study of Subcutaneous Natalizumab 300 mg Administered to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Biogen</p>	<p>Interwencyjne, jednoramiennie, dwuośrodkowe (dwa ośrodki w Belgii), otwarte, II fazy, typu IID.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 44 tygodnie/ 56 tygodni</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> -odsetek pacjentów z obecnością trwałych przeciwciał anti-natalizumab, -odsetek pacjentów z obecnością przemijających</p>	Zakończone (decyzja sponsora)*	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> -udokumentowana diagnoza RRMS podczas screeningu, - zgodność ze wskazaniami terapeutycznymi do stosowania natalizumabu, -stan sprawności 0-65, punktów skali EDSS.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze stosowanie natalizumabu, -obecność przeciwciał anti-natalizumab, -stosowanie leczenia immunomodulującego w postaci wstrzyknięć (w tym IFN-β i octanem glatirameru) w ciągu 2 tygodni przed screeningiem.</p>	2 pacjentów (żaden z pacjentów nie ukończył badania z uwagi na jego przerwanie decyzją Sponsora) *	Natalizumab SC w dawce 300 mg co 4 tygodnie przez 12 cykli	Maj 2014- wrzesień 2016

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby/ pacjenci którzy nie ukończyli badania	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<p>przeciwciał anti-natalizumab,</p> <p>-odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi po wstrzyknięciu,</p> <p>-odsetek pacjentów z klinicznym nawrotem,</p> <p>-odsetek pacjentów z obecnością zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI,</p> <p>-zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane</p>					
[49] - [51]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03689972</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized, Controlled, Open-Label, Rater-Blinded, Phase 3b Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of 6-Week Extended Interval Dosing (EID) of Natalizumab (BG00002) in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Switching From Treatment With 4-Week Natalizumab Standard Interval Dosing (SID) in Relation to Continued SID Treatment - Followed by an Open-Label Crossover Extension Study Comprising Subcutaneous and Intravenous Natalizumab Administration</p>	<p>Interwencyjne, randomizowane, wielośrodkowe, otwarte, w układzie grup równoległych, fazy III, typu IIA, brak danych dotyczących podejścia do testowanej hipotezy[^].</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 150 tygodni</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> -liczba nowych lub nowopowiększających się zmian</p>	Badanie w toku, brak rekrutacji	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zrozumienie celów i ryzyka badania oraz pisemna zgoda na udział w badaniu, -zdiagnozowana RRMS zgodnie z kryteriami McDonalda, -wcześniejsze leczenie natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją, -stan sprawności $\leq 5,5$ punktów w skali EDSS, - brak nawrotów w ostatnich 12 miesiącach przed randomizacją. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -zdiagnozowanie PPMS lub SPMS, -obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI, -przeciwwskazania do wykonywania MRI, - historia występowania wszelkich istotnych klinicznie chorób sercowych, endokrynologicznych, hematologicznych, 	500 pacjentów (badanie w toku, brak danych ile pacjentów nie ukończyło badania, w referencji [50] podano informację, że do 11.2019 roku zrandomizowano 487 pacjentów)	<p>Część I badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> -natalizumab 300 mg co 4 tygodnie (IV); - natalizumab 300 mg co 6 tygodnie (IV); <p>Część II badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> -natalizumab SC 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni, a następnie natalizumab IV 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni; -natalizumab IV 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni, a następnie natalizumab SC 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni. 	Grudzień 2018-luty 2023

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby/ pacjenci którzy nie ukończyli badania	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	Sponsor badania: Biogen	hiperintensywnych w obrazach T2, -odsetek pacjentów preferujących stosowanie natalizumabu w formie podania podskórnego, -czas do pierwszego nawrotu, - liczba nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1, -roczny wskaźnik rzutów, -zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane, - czas do pogorszenia stanu sprawności, -satisfakcja z leczenia, -odsetek pacjentów z przeciwciałami anty-natalizumab, -profil farmakodynamiczny.		dotyczących wątroby, immunologicznych, metabolicznych (w tym cukrzycy), urologicznych, płucnych, neurologicznych (z wyjątkiem RRMS), dermatologicznych, psychiatrycznych, nerek lub innych poważnych chorób, które wykluczałyby udział w badaniu klinicznym w opinii badacza, -obecność przeciwciał anty-natalizumab.			

*na stronie <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000917-30/DE> nie przedstawiono wyników z zakresu skuteczności; a jedynie dane dla dwóch zrekrutowanych pacjentów; istnieje marginalne prawdopodobieństwo, że badanie będzie wznowione.

^w zidentyfikowanych referencjach do badania nie podano informacji na temat testowanej hipotezy (*superiority* czy *non-inferiority*); ponadto projekt badania, zakładający porównanie dwóch sposobów dawkowania natalizumabu nie wskazuje na rodzaj testowanej hipotezy.

W przypadku obu zidentyfikowanych badań nieopublikowanych, w dodatkowych referencjach przedstawiono dostępne dane na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów do nich zrekrutowanych.

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania nieopublikowanego [47]-[48], na podstawie danych z referencji [48].

Cecha	Natalizumab CS 300 mg co 4 tygodnie N=2
Kraj, w którym zrekrutowano pacjentów – Belgia, n (%)	2 (100%)
Pacjenci dorośli (w wieku 18-64 lat), n (%)	2 (100%)
Kobiety, n (%)	1 (50%)
Mężczyźni, n (%)	1 (50%)

SC – podskórnie.

Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania nieopublikowanego RCT NCT03689972 [49]-[51], na podstawie danych z referencji [50].

Cecha	Natalizumab 300 mg co 6 tygodni N=244	Natalizumab 300 mg co 4 tygodnie N=243	Łącznie, N=487
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,1 (9,7) n=244	40,3 (10,0) n=242	40,7 (71,4) n=486
Kobiety, n (%)	172 (70,5%)	176 (72,4%)	348 (71,5%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	79,8 (19,6) n=243	78,4 (20,2) n=242	79,1 (19,9) n=485
Ekspozycja na natalizumab, średnia (SD) [lata]	4,7 (3,0) n=239	4,7 (2,8) n=236	4,7 (2,9) n=475
Wynik w skali EDSS, średnia (SD)	2,35 (1,30) n=239	2,31 (1,31) n=240	2,33 (1,30) n=479
Czas od diagnozy SM, średnia (SD) [lata]	9,5 (6,2) n=237	9,2 (6,1) n=231	9,3 (6,1) n=468
Rzuty w roku poprzedzającym rozpoczęcie stosowania natalizumabu, średnia (SD)	1,1 (1,1) n=233	1,0 (0,9) n=227	1,0 (1,0) n=460
Pacjenci z negatywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, n/N (%)	191/242 (78,9%)	196/242 (81,0)	387/484 (80,0%)
Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, n/N (%)	51/242 (21,1%)	46/242 (19,0%)	97/484 (20,0%)
Indeks JCV, mediana (Q1; Q3)	0,15 (0,11; 0,27) n=239	0,15 (0,11; 0,22) n=237	0,15 (0,11; 0,25) n=476
Komentarz:	Grupy dobrze dobrane pod względem charakterystyki wyjściowej.		

JCV – wirus Johna Cunninghama; Q1 – kwartyl 1, Q3 – kwartyl 3.

15.7. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REFINE [1]-[5].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko	Brak opisu metody randomizacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko	Brak opisu metody randomizacji
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko	Pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko	Pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko	Brak danych
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	-

Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania DELIVER [6]-[7].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja prosta w stosunku 1:1, wygenerowana za pomocą systemu głosowego
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja centralna.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Przedstawiono liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup, jak i podano powody utraty/wykluczenia z badania
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko	Brak danych
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	-

15.8. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 42. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza																								
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.																								
EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale); Skala niewydolności ruchowej	<p>W przypadku skali EDSS przeprowadzana jest ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Skala jest 10-punktowa, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej.</p> <p>Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ROZSZERZONA SKALA STANU NIESPRAWNOŚCI (EDSS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)</td> </tr> <tr> <td>1.0</td> <td>Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w jednym UF (stopień 1 w jednym UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym UF (stopień 1 w co najmniej dwóch UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)</td> </tr> <tr> <td>2.0</td> <td>Niewielkie upośledzenia funkcji w jednym UF (stopień 2 w jednym UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)</td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>Niewielkie upośledzenia funkcji w dwóch UF (stopień 2 w dwóch UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)</td> </tr> <tr> <td>3.0</td> <td>Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednak występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub niewielkie upośledzenie funkcji w trzech lub czterech UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)</td> </tr> <tr> <td>3.5</td> <td>Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednakże występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 i niewielki deficyt w jednym lub dwóch UF do stopnia 2 lub umiarkowana niesprawność w dwóch UF do stopnia 3 lub niewielkie upośledzenie funkcji w pięciu UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)</td> </tr> <tr> <td>4.0</td> <td>Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, samowystarczalny; pozostaje aktywny (mobilny) przez około 12 godzin na dobę, pomimo względnie nasilonej niesprawności w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 500 m bez asysty lub odpoczynku</td> </tr> <tr> <td>4.5</td> <td>Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny (mobilny) przez większą część dnia, zdolny do przepracowania pełnego dnia pracy, może mieć ograniczenie możliwości wykonania pewnych czynności codziennych lub wymagać niewielkiej pomocy; występuje względnie nasilona niesprawność w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 300 m bez asysty lub odpoczynku.</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>Chory chodzący, potrafi przejść około 200 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje ograniczenie możliwości wykonania wszystkich czynności codziennych (np. przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień). Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS</td> </tr> <tr> <td>5.5</td> <td>Chory chodzący, potrafi przejść około 100 m bez pomocy lub odpoczynku;</td> </tr> </tbody> </table>	ROZSZERZONA SKALA STANU NIESPRAWNOŚCI (EDSS)		0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)	1.0	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w jednym UF (stopień 1 w jednym UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)	1.5	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym UF (stopień 1 w co najmniej dwóch UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)	2.0	Niewielkie upośledzenia funkcji w jednym UF (stopień 2 w jednym UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)	2.5	Niewielkie upośledzenia funkcji w dwóch UF (stopień 2 w dwóch UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)	3.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednak występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub niewielkie upośledzenie funkcji w trzech lub czterech UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)	3.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednakże występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 i niewielki deficyt w jednym lub dwóch UF do stopnia 2 lub umiarkowana niesprawność w dwóch UF do stopnia 3 lub niewielkie upośledzenie funkcji w pięciu UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)	4.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, samowystarczalny; pozostaje aktywny (mobilny) przez około 12 godzin na dobę, pomimo względnie nasilonej niesprawności w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 500 m bez asysty lub odpoczynku	4.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny (mobilny) przez większą część dnia, zdolny do przepracowania pełnego dnia pracy, może mieć ograniczenie możliwości wykonania pewnych czynności codziennych lub wymagać niewielkiej pomocy; występuje względnie nasilona niesprawność w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 300 m bez asysty lub odpoczynku.	5.0	Chory chodzący, potrafi przejść około 200 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje ograniczenie możliwości wykonania wszystkich czynności codziennych (np. przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień). Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS	5.5	Chory chodzący, potrafi przejść około 100 m bez pomocy lub odpoczynku;
ROZSZERZONA SKALA STANU NIESPRAWNOŚCI (EDSS)																									
0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)																								
1.0	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w jednym UF (stopień 1 w jednym UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)																								
1.5	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym UF (stopień 1 w co najmniej dwóch UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)																								
2.0	Niewielkie upośledzenia funkcji w jednym UF (stopień 2 w jednym UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)																								
2.5	Niewielkie upośledzenia funkcji w dwóch UF (stopień 2 w dwóch UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)																								
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednak występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub niewielkie upośledzenie funkcji w trzech lub czterech UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)																								
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednakże występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 i niewielki deficyt w jednym lub dwóch UF do stopnia 2 lub umiarkowana niesprawność w dwóch UF do stopnia 3 lub niewielkie upośledzenie funkcji w pięciu UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)																								
4.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, samowystarczalny; pozostaje aktywny (mobilny) przez około 12 godzin na dobę, pomimo względnie nasilonej niesprawności w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 500 m bez asysty lub odpoczynku																								
4.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny (mobilny) przez większą część dnia, zdolny do przepracowania pełnego dnia pracy, może mieć ograniczenie możliwości wykonania pewnych czynności codziennych lub wymagać niewielkiej pomocy; występuje względnie nasilona niesprawność w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 300 m bez asysty lub odpoczynku.																								
5.0	Chory chodzący, potrafi przejść około 200 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje ograniczenie możliwości wykonania wszystkich czynności codziennych (np. przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień). Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS																								
5.5	Chory chodzący, potrafi przejść około 100 m bez pomocy lub odpoczynku;																								

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
	znaczne inwalidztwo powoduje niemożność wykonania wszystkich czynności codziennych. Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
	6.0 Chory wymaga okresowej lub stałej jednostronnej asysty (pomoc ortopedyczna: jedna kula lub laska), aby przejść około 100 m bez odpoczynku lub z odpoczynkiem (przystawianiem). Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
	6.5 Chory wymaga stałej obustronnej asysty (pomoc ortopedyczna: dwie kule lub laski), aby przejść około 20 m bez odpoczynku. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
	7.0 Chory niezdolny do przejścia więcej niż około 5 m, nawet z pomocą; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; zdolny do samodzielnego korzystania z wózka — samodzielnie napędza wózek i samodzielnie schodzi i wchodzi na wózek; pozostaje poza łóżkiem lub na wózku około 12 godzin na dobę. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF; bardzo rzadko tylko stopień 5 w UF układu piramidowego
	7.5 Chory niezdolny do wykonania nawet kilku kroków; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; może wymagać pomocy przy przechodzeniu do i z wózka inwalidzkiego; napędza wózek samodzielnie, ale nie jest w stanie funkcjonować przez cały dzień, korzystając jedynie ze standardowego wózka inwalidzkiego, może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF
	8.0 Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub bywa przewożony w wózku inwalidzkim; może pozostawać sam poza łóżkiem przez większą część dnia; zachowana zdolność wykonywania większości zadań samoobsługi; sprawnie posługuje się kończynami górnymi. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
	8.5 Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia; potrafi wykonywać pewne czynności kończyną górną/kończynami górnymi; zachowuje niektóre funkcje samoopieki. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
	9.0 Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; może się komunikować (mówić) i przyjmować pożywienie (jeść). Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, przeważnie stopień 4 plus
	9.5 Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; nie jest w stanie skutecznie komunikować się ani jeść/połykać. Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, prawie we wszystkich stopień 4 plus
	10 Śmierć z powodu SM
MSFC (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>); Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozlanym	Skala MSFC służy do oceny układu motorycznego i funkcji poznawczych pacjentów z SM. Jest to 3-stopniowa skala, która obejmuje ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych. Badanie kończyn dolnych przeprowadza się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW). Badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadającym im otworach (test 9- hole peg). Do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> ; PASAT).
	Źródło: APD Tysabri [65]
SDMT (ang. <i>Symbol Digit Modalities Test</i>), Test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych	Test oceniający szybkość przetwarzania informacji, którego przeprowadzenie trwa około 2 minuty, a efekt powtarzalności jest niewielki. Test opiera się na powiązaniu określonych liczb z figurami geometrycznymi w oparciu o odpowiedni wzór (klucz referencyjny). Ponieważ uczestnicy mogą udzielać pisemnych lub ustnych odpowiedzi, test ten jest odpowiedni również dla osób z niepełnosprawnością ruchową lub zaburzeniami mowy. Wyższy wynik oznacza lepsze zdolności poznawcze.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/kwestionariusza
	Źródło: https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/568/original/21-32.pdf?1477054764 (kwiecień 2021) oraz https://www.annarbor.co.uk/index.php?main_page=index&cPath=416_249_306 (kwiecień 2021).
VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>); Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy	Skala VAS to prosta metoda służąca do oceny jakiejś zmiennej subiektywnej cechy lub postawy (np. bólu), która może przybierać wartości w sposób ciągły i nie daje się precyzyjnie zmierzyć dostępnymi urządzeniami. Skala najczęściej ma postać linijki o długości 10 cm, ze skrajnymi określeniami na obu końcach. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem własną ocenę danej cechy lub postawy. Źródło: https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale (kwiecień 2021)
VFT (ang. <i>Visual Function Test</i>), Test funkcji wzrokowych	Test funkcji wzrokowych trwa 10 minut i jest bezbolesny. Przypomina okulistyczne badanie wzroku. VFT jest to czuły test wykrywający zaburzenia funkcji wzroku pacjenta. Polega na czytaniu zestawów liter z trzech tablic o różnym kontraście z tłem: 100%, 2,5% oraz 1,25% nasycenia. Zadaniem pacjenta jest czytanie kolejnych zestawów trzech liter, ustawionych w rzędy, od góry do dołu stojąc w dobrze oświetlonym pomieszczeniu 2 metry od tablicy. Możliwe jest używanie okularów lub soczewek korekcyjnych, z których pacjent korzysta na co dzień. Test trwa do momentu, gdy pacjent nie jest w stanie odczytać całego zestawu (trzech kolejnych liter w rzędzie). Ilość rozpoznanych liter w każdym rzędzie jest zliczana, a następnie wyniki są sumowane dla każdej tablicy. Im wyższy wynik tym lepsze funkcje wzrokowe pacjenta. Źródło: https://www.medbon.pl/tablica-do-badania-funkcji-wrazliwosci-na-kontrast-p-3397.html (kwiecień 2021)

15.9. TABELE POMOCNICZE

Tabela 43. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*; ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 44. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [62].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody)

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



		randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 45. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [66].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 46. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [67].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</p> <p><u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
[Kluczowa domena]	z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	nie-RCT
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewnić dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej dziedzinie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewnić dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

*Kluczowe dziedziny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 47. Formularz ekstrakcji danych z badań.
Badacz: M.P, A.M.M.

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznych opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

15.10. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego.
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Analiza Problemu Decyzyjnego: 27.04.2021 Analiza kliniczna: 27.04.2021 (uzupełnienie: 5.10.2021)

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna) /analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: kwiecień 2021).</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 13.04.2021).</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.7 oraz w rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1 • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1 • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań (opracowań) wtórnych dotyczących zastosowania natalizumabu SC w analizowanym wskazaniu.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 4, rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 10 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatora).</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2; rozdz. 15.1.3 oraz rozdz. 15.4</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 15.1</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 15.1 oraz 15.2</p>

<p><i>donesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</i></p>	
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5, rozdz. 15.4, • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5, rozdz. 15.4, • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5, rozdz. 15.4, • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5, rozdz. 15.4, • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5, rozdz. 15.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5, rozdz. 15.4, • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5, rozdz. 15.4, • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5, rozdz. 15.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 9.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy – przeprowadzono porównanie z refundowaną interwencją alternatywną</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>

15.11. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDAKTOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	27.04.2021 (uzupełnienie: 5.10.2021)

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 15.1. (pomimo przeprowadzonego szerokiego wyszukiwania nie odnaleziono badań o niższej wiarygodności)
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 15.1 i 15.2.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 15.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 15.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<p><i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.</p>
<p><i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.1.</p>
<p><i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.1.</p>
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	<p>Tak, rozdz. 15.1.</p>
2.1.3. Selekcja informacji	
<p><i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.1.</p>
<p><i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 2.6, jednak pomimo przeprowadzonego szerokiego wyszukiwania nie odnaleziono badań o niższej wiarygodności oceniających efektywność praktyczną)</p>
<p><i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 3 i rozdz. 15.1.</p>
<p><i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.1.</p>
<p><i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.1, rozdz. 2.2 i 2.3.</p>
<p><i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.1 i rozdz. 2.6.</p>
<p><i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.1 (rozdz. 15.1.3).</p>
<p><i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.1.3.</p>
<p><i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 15.12; rozdz. 15.13.</p>
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<p><i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias),</i></p>	<p>Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).</p>

<i>spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.7.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, w rozdz. 5 przedstawiono dane dotyczące efektywności eksperymentalnej. Natomiast pomimo przeprowadzonego szerokiego wyszukiwania nie odnaleziono badań o niższej wiarygodności oceniających efektywność praktyczną.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Brak możliwości przeprowadzenia takiej oceny, ze względu na brak badań dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 10 (dyskusja), rozdz. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 15.9 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5,
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem</i>	Nie dotyczy – brak możliwości

<i>niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	przeprowadzenia metaanalizy, ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 oraz Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy- zidentyfikowano badania bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję względem komparatora
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy – j.w.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, 	Nie dotyczy

<ul style="list-style-type: none"> • porównanie mieszane/sięciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network meta-analysis), • meta regresję. 	
<p>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naive comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy
<p>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</p>	Nie dotyczy
<p>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</p>	Nie dotyczy
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<p>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</p>	Tak, rozdz. 5
<p>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</p>	Tak, rozdz. 5
<p>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</p>	Tak, 5, rozdz. 8
<p>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</p>	Tak, rozdz. 9, 15.5
<p>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</p>	Tak, rozdz. 9, 15.5
<p>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</p>	Tak, rozdz. 9, 15.5
<p>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</p>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<p>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</p>	Natalizumab nie jest stosowany poza wskazaniami uwzględnionymi w niniejszym opracowaniu. Ocenę bezpieczeństwa rozszerzono o informację dotyczące bezpieczeństwa natalizumabu stosowanego w formie wlewów dożylnych.
<p>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</p>	Nie dotyczy
2.4. Przedstawienie wyników	
<p>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</p>	Tak, rozdz. 5,
<p>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</p>	Nie dotyczy
<p>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</p>	Nie dotyczy
<p>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</p>	Nie dotyczy
<p>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</p>	Nie dotyczy

<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, w rozdz. 5 przedstawiono dane dotyczące efektywności eksperymentalnej. Natomiast nie odnaleziono badań o niższej wiarygodności oceniających efektywność praktyczną.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10, 11
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Brak możliwości przeprowadzenia takiego porównania ze względu na brak badań dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12